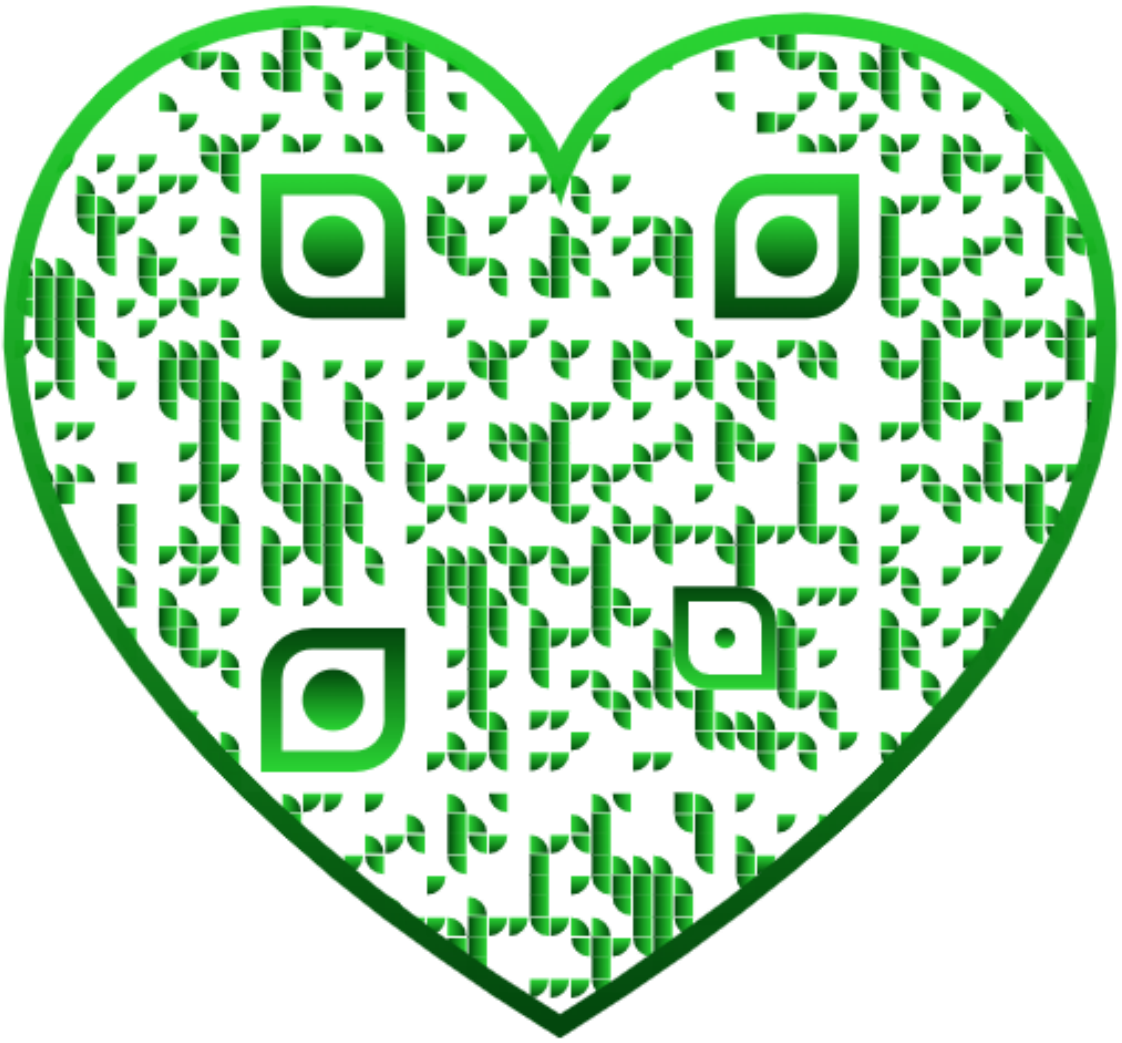
د. عبدألمتعال فوده
تفريغ: ميمونة عبدالحميد سعيد

antimicrobial drugs

-penicillin
-cephalosporin
-Glycopeptides
-aminoglycosides
-macrolides
-Lincosamides
-tetracycline
-chloramphenicol
-fluroquinolones
-Sulfonamides
-metronidazole
-management of UTI



Antimicrobial drugs
Lecture:2️⃣ (penicillin)

النهارده احنا هنبتدي الفيديو ده ان شاءالله وناخد ال individual antibiotics ناخدهم كده مجموعة مجموعة، هنبتدي بالفيديو ده الأدوية اللي بتشتغل على الcell wall اللي احنا بنسميها ***cell wall inhibitors***.

الأول مين الcell wall inhibitors اللي عندنا اللي احنا مهتمين بيهم⁉️

1️⃣Beta-lactam antibiotics:

الBeta-lactam من اسمها زي ما هوريك بعد شويه ان الstructure بتاعها فيه حاجة اسمها beta-lactam ring.

2️⃣Vancomycin:

ده برضو شغال على cell wall.

3️⃣Bacitracin

جايز تلاقي اكتر من كده في الكتب التاني بس احنا مهتمين بالتلاته دول، اللي هياخد منا الشغل كله والدراسة كلها هتبقى على الbeta-lactam containing drugs، اما نوصل الvancomycin

هطمنك واقولك خمس سطور عنه بس اللي يهمونا، اما نوصل الBacitracin هقولك عنه سطرين بس.

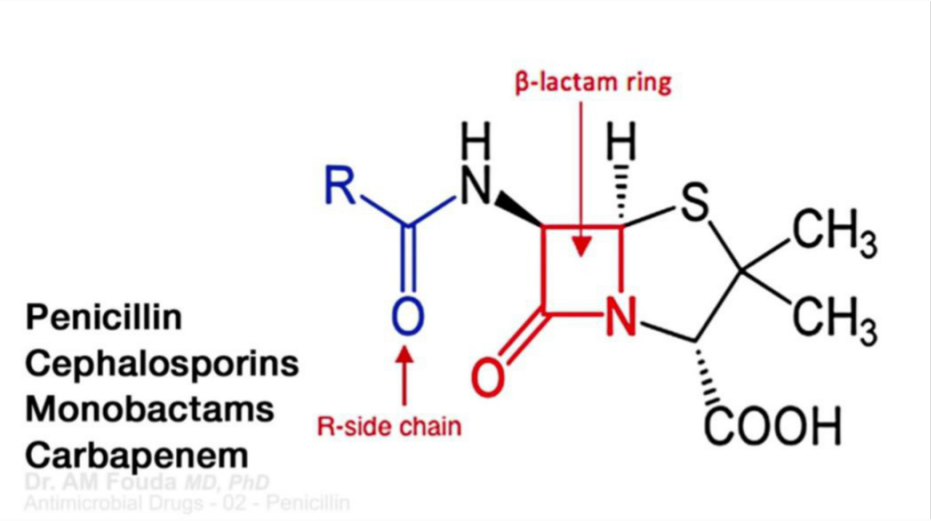
مين همه بقى الbeta-lactam antibiotics⁉️

همه اربعة (اهمهم الpenicillin):

1️⃣penicillin
2️⃣Cephalosporins
3️⃣monobactams
4️⃣carbapenems

يبقى الأربعة دول اسمهم beta-lactams antibiotics، بص معانا حضرتك على الشكل اللي شايفو ده (لاحظ شكل الstructure اسفل البوست) ده الcommon structure لل beta-lactam antibiotics، اللي مرسوم بالأحمر دي الring اللي اسمها beta-lactam ring اللي هيه رباعية الشكل دي.

الring دي هيه اللي بتجيب الMechanism of action يعني فاعلية الأدوية دي على البكتيريا تحديداً بترجع لكونها تحتوي على الring اللي انته شايفها دي اللي اسمها beta-lactam ring، الجزء الأزرق اللي على الشمال اللي هوه الR ده، R يعني radical يعني side chain، الجزء ده (R) لما تغير فيه يقوم يتغير اسم الدواء انما هتضل الفاعلية للجزء اللي على اليمين وغالباً ده هيبقى مُشترك في معظم الأدوية.



بما اننا الفيديو ده دلوقتي خصصناه للpenicillin خلينا نحط هنا عناوين نمشي عليها عشان منتوهش من بعضنا، اول حاجة في الpenicillin هكلمك كلمتين صغيرين عن الHistory، من ضمن العلامات اللي فرقت ف تاريخ الإنسانية هوه موضوع اكتشاف الpenicillin.

وجايز تدخل ف الoral exam وتلاقي الexaminer سايب الدنيا كلها وسايب الشابتر كله ومستلمك ف السطرين بتوع الHistory دول، هكلمك عنه ان شاءالله بس اوصلو، تاني عنوان هكلمك عنه الMOA of penicillin.

تلاته هكلمك عن الMechanism of resistance (البكتيريا ازاي بتطفش من الpenicillin)، اربعة حاجة اسمها الspectrum، الspectrum يعني الطيف، يعني الpenicillin بيجيب انهي قطاع من البكتيريا بالضبط negative وله positive وله الاتنين وله غيرهم.

بص قبل ما اسيب الجزئية دي، الMOA والspectrum و الresistance التلاته دول على بعض لو جالك سؤال ف الwritten exam يقولك:

give an account on pharmacodynamic of penicillin⁉️

او مش لازم penicillin يعني اي antibiotic تاني ممكن كمان طالما ذكر في السؤال pharmacodynamic of كذا يبقى هوه طالب التلات عناوين منك دول (MOA, Resistance spectrum,) عشان تاخد الدرجة كاملة، بعد ما نخلص دول هكلمك عن الpharmacokinetic لو كانت مهمة، يعني احياناً الpharmacokinetic مهمة في بعض ألantibiotics واحياناً بنعديها.

بعد كده هكلمك عن الclassification of penicillin، اكلمك عن الtherapeutic uses وبعدين الadverse effects ثم في الأخير خالص لو في important interaction هكلمك عنها.

دي العناوين اللي هكلمك عليها:

1. History
2. mechanism of action (MOA)
3. mechanism of resistance
4. spectrum
5. pharmacokinetic

6 classification of penicillin
7 therapeutic uses
8 adverse effects
9 important interaction

History:

اللي اكتشف الpenicillin العالم اللي حضرتك شايفو على الشمال (لاحظ الصورة اسفل البوست) الراجل الإسكتلندي Alexander fleming واكتشف الpenicillin عام 1928 بالصدفة ف لندن، fleming كان بيشتغل على مزارع البكتيريا وكان تحديداً ف اليوم ده عامل bacterial culture على الstaphylococci.

Fleming receives Noble Prize in 1945

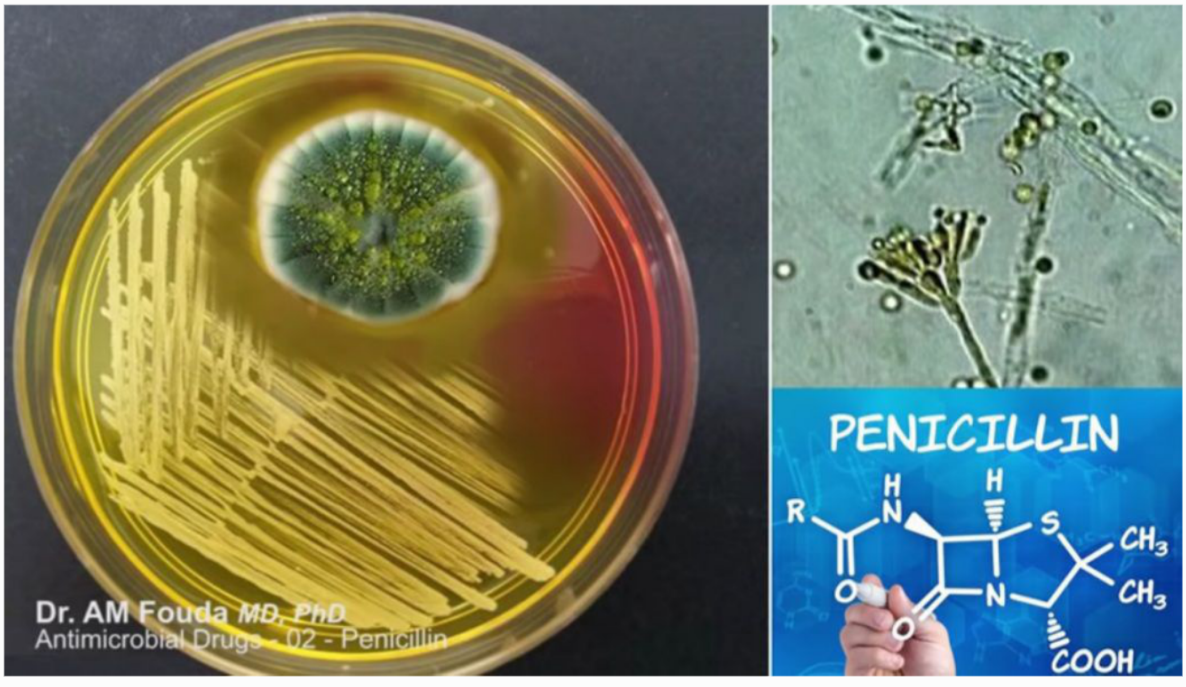
بعدين ساب الcultures دي ف المعمل واضطر انه يسيب المعمل لعدة ايام عشان هوه رايح زيارة عائلية، سافر برا لندن كم يوم، لما رجع للمعمل اكتشف صدفة غريبة جداً، لاحظ ان بعض المزارع اللي سابها اللي هوه الstaphylococci نمى عليها كده بشكل عشوائي نوع من الmolds.

لما دقق هوه لاحظ انه الmolds ده حواليه clear zone of inhibition يعني المزارع بتاعة الstaphylococci مش قادرة انها توصل ناحية الmolds ده، أهو بص للسلايد دي أهو المنظر ده اللي على الشمال ده شافو Alexander fleming.

هوه طبعاً لما شاف الclear zone اللي حوالين الmold دي بدأ يشك انه مؤكد ده الmold بيطلع something عامل inhibition للبكتيريا بدليل ان الcolones of bacteria متقدرش تقرب منه، خد الmold ده وبص تحت الmicroscope وتعرف عليه وعرف

انه طالع من ***penicillin notatum*** الفوق اللي على اليمين ده.

في اللحظة دي بقى fleming مع زملائه الكيميائيين بدأوو يشتغلو على المادة اللي طالعه من هذا الmolds، قدروا مع الوقت يعملولها extraction ويفصلوها ويعملولها chemical characterization اللي هوه الشكل الأزرق ده اللي احنا اكتشفنا بعدين ان هوه ده ال ***penicillin***.

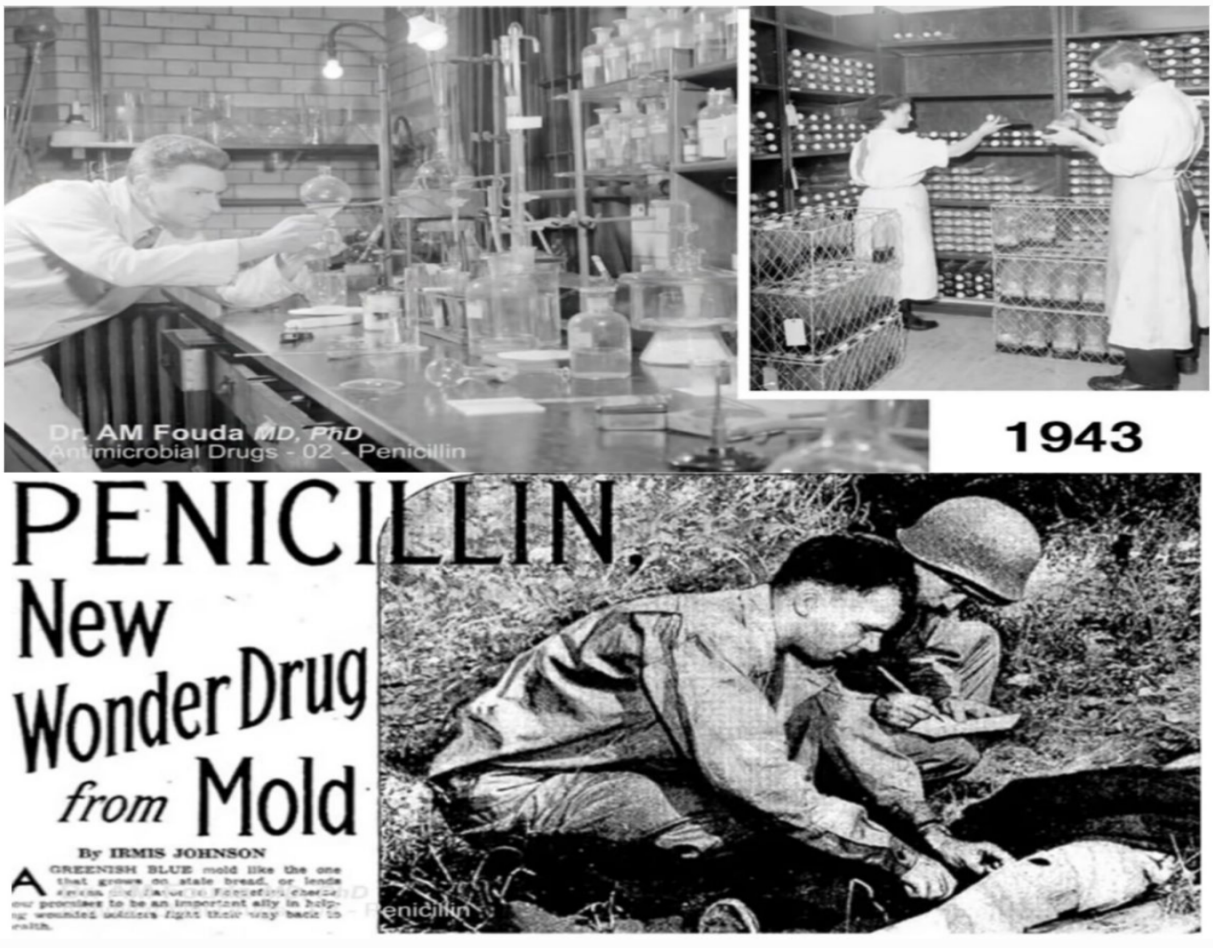


الpenicillin يومها بقى فرق في تاريخ الإنسانية لأن حتى fleming ف سنة 2009 اختاروه من ضمن 100 شخصية ف العالم أثرو في تأريخ الإنسانية، القصة دي اللي قولتهالك كانت سنة 1928، من سنة ال1928 لسنة 1942 الدراسات شغاله على الpenicillin.

اضطروا ايمتا بقى ينتجوه على مستوى تجاري ويستخدم فعلاً يعني هوه اكتشف 1928 انما بدأ انتاجو على مستوى تجاري

ويستخدم فعلاً كان سنة 1942، عارف التاريخ ده (1942) ده تقريباً التاريخ بتاع الحرب العالمية التانية.

ف الفترة دي مكناش نعرف ان في antibiotics وكان الجندي ممكن يتجرح ف الحرب ويحصلو wound sepsis ويموت بسبب جرح بسيط جداً، ظهرت الحاجة للpenicillin بقى السنة دي (1942)، بدأ انتاج الpenicillin على نطاق تجاري وبدأ يثبت كفاءة رائعة في علاج الجروح بتاعة الجنود دي.



لدرجة ان همه بقى منحوا Alexander fleming جائزة نوبل سنة 1945 وآدا قدام حضرتك آدا Alexander fleming(لاحظه في الصورة اسفل البوست) على اليمين وهوه بيتسلم Noble prize سنة 1945 من ملك السويد، اتفقنا يا بطل😍🤝دي بإختصار كده كانت القصة بتاعة الpenicillin.

Fleming receives Noble Prize in 1945

يهمني تعرف ان كلمة penicillin مش واحد، penicillin it is group of drugs حتى بعض الكتب تكتب penicillins تحط كده (S) في الآخر، الميكانزم بتاع الpenicillin الgroups كلها common مشترك.

⬜ ***Mechanism of action:***

1️⃣destruction of bacterial cell wall by penicillin (method 1):

قولتلك مرة ان البكتيريا خصوصاً الgram positive بتحوط نفسها ب thick wall وأكدت عليك في الفيديو بتاع الintroduction وقولتلك ان كل البكتيريا اللي ف الدنيا لازم تمتلك cell wall.

الفكرة بس انه في الrelative thickness، في ال gram positive تلاقي الcell wall ده well-developed وتخين، انما في الgram negative تلاقي الcell wall طبقة رقيقة جداً مش باينه، مجازاً كده بعض الناس يقولك ال gram negative bacteria ملهاش cell wall، لأ هيه ليها cell wall من الpeptidoglycan لكنه very thin.

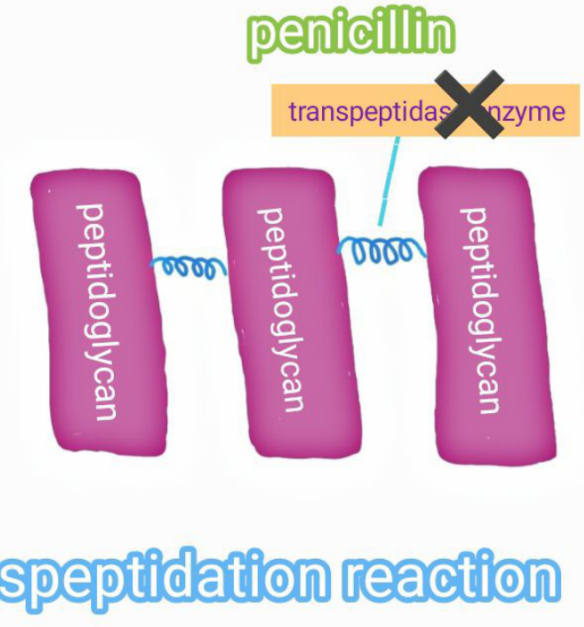
عموماً انا قولتلك الcell wall متكون من مادة اسمها peptidoglycans ولما تقول peptido يعني protein و glycan يعني Carbohydrate، بإختصار كده يا شباب البكتيريا بتجيب وحدات من الpeptidoglycan بروتين مع كاربوهيدرات زي قوالب الطوب كده ترصها جنب بعض زي اللي بيبني سور وبعدين في انزيم جوا البكتيريا اسمو transpeptidase enzyme.

تجيب الانزيم ده وتربط هذه الوحدات من الpeptidoglycan بالإنزيم ده (الreaction ده اسمو transpeptidation reaction) تربط الوحدات دي ببعضها زي بالضبط الانسان اللي بنى سور حوالين بيته، هوه ده الcell wall، وحدات من الpeptidoglycan متربطه بtranspeptidation reaction.

الpenicillin هيعمل حاجة عبقريه جداً، الpenicillin هيجي للtranspeptidase enzyme ده ويمسك فيه ويعملو inhibition، لما هيعملو inhibition مش هيحصلو transpeptidation reaction وهذه الوحدات او قوالب الطوب اللي انته شايفها دي مش هتقدر تشبك ف بعضها مش هتعرف تكون

ال cell wall.

هيتفكك ال cell wall وبتبقى البكتيريا كده exposed للexternal environment ويحصلها cell lysis و rupture.



بعض الكتب تسمي الtranspeptidase هذا الإنزيم تسميه penicillin binding protein (PBP) نفس المعنى هوه نفس الإسم، لو اي examiner سألك يقولك الpenicillin بيمسك فين ف البكتيريا⁉️ قولوا بيمسك في الtranspeptidase enzyme اللي هوه اسمو بدكتور PBP هوه بيعمل الحكاية اللي قولتلك عليها دي، آدا نمرة واحد.

2️⃣destruction of bacterial cell wall by penicillin (method 2):

نمرة اتنين.. مش بس كده، الpenicillin مش هيسكت لحد كده، ده بعد ما هيفكك الcell wall بالنظرية اللي قولتلك عليها دي، هيدخل جوا البكتيريا بيعمل activation لحاجة اسمها ***Autolysin***، الAutolysin ده انزيم جوا البكتيريا خصوصاً البكتيريا اللي ليها thick wall، طيب ايه هيه وظيفة الAutolysin⁉️

من اسمو كده lysin يعني بيعمل lysis، هذا الانزيم البكتيريا بتستخدمو لما تحب هيه نفسها تدوب الcell wall، طبعاً انته هتستغرب هتقول هيه في بكتيريا اتجنت عايزه تدوب ال cell wall بتاعتها⁉️

اقولك آه، مهو الcell wall ده طبقة سميكة جداً وطبقة very tough و very rigid، البكتيريا can't divide متعرفش تعمل cell division ولا cell growth من غير ما تدوب الcell wall ده وترجع تبنيه تاني، ف هيه لما تحب تدوب الcell wall بتاعها بتستخدم الAutolysin ده.

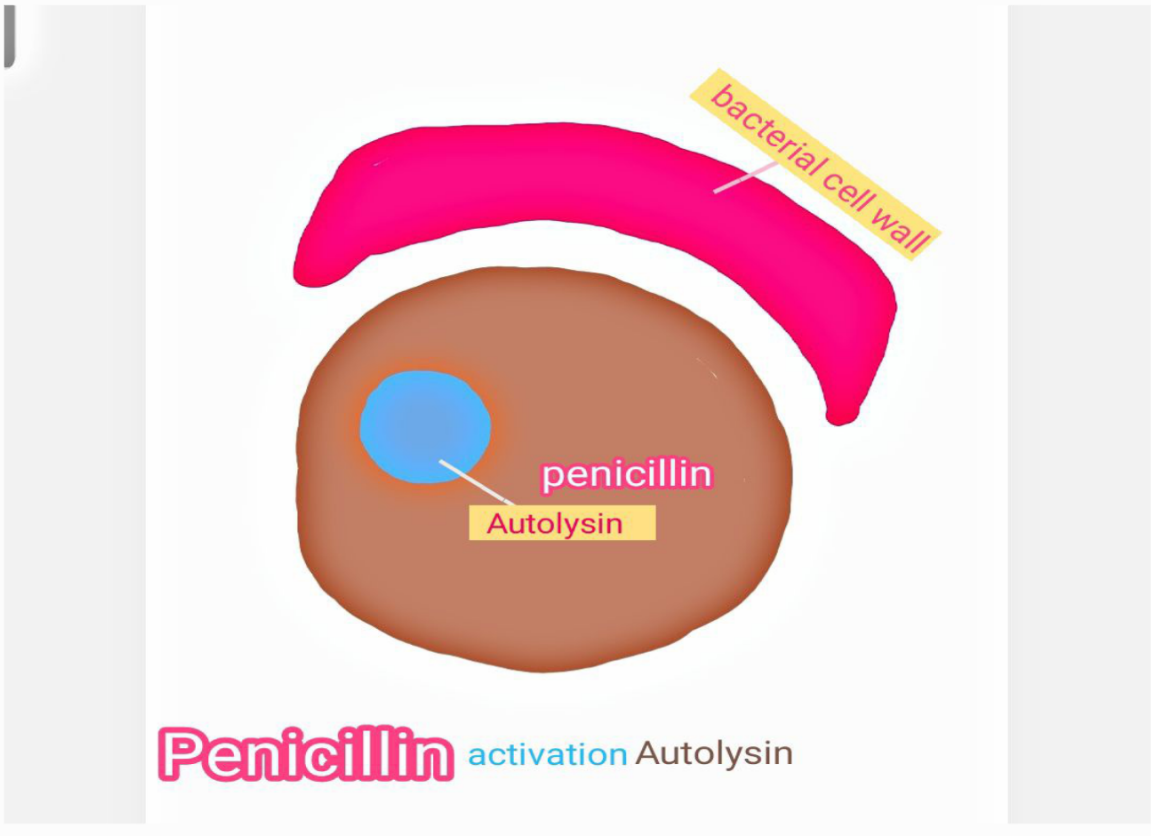
يعني هيه عاينه الإنزيم ده لوقت عوزه، عاينا ف صورة inactive، اما بتحتاجو بتعملو activation وتدوب الcell wall لغرض ما ثم ترجع تبني الcell wall تاني، كل اللي بيعملوا الpenicillin بقى بيدخل يعمل activation لهذا الAutolysin اللي هيه كانت عاينا لوقت عوزه.

لما يحصلوا activation يقوم هوه نفسو يساهم في مزيد من

ال destruction of the cell wall ومش بس كده.. هيعمل cell rupture لأنه هيدوب البروتينات اللي جوا الخلية بتاعة البكتيريا، كأن الpenicillin كده بيشتغل بطريقتين وليس بطريقة وحده:

✅الأول راح مسك ف انزيم اسمو transpeptidase enzyme اللي احنا مجازاً بنسميه (PBP) يقوم يعمل inhibition للtranspeptidation reaction تقوم الpeptidoglycan unit متعرفش تشبك ف بعضها يبقى كده عمل inhibition لل cell wall synthesis.

✅راح عمل activation ل certain intracellular Autolytic enzyme اسمو Autolysin لما يحصلو activation يقوم يساهم في مزيد من الcell wall destruction ويعمل cell rupture و cell lysis.



الحاجتين اللي قولتهم دول (الشرح اعلى هذا البوست) تاخد بالك بقى من الملاحظتين المرتبطين بيهم...

✅**الملاحظة الاولى:** ان كده لو انته معلم وفايق وشفت المحاضرة الاولى بتاعة الintroduction هتعرف ان الpenicillin هيبقى رائع جداً على الgram positive bacteria اكتر، ليه⁉️

لأن الgram positive bacteria هيه اللي فيها well-developed cell wall هيه دي اللي هتتأثر اكتر.

✅هيبقى فعال اكتر على الactivley multiplying bacteria يعني البكتيريا اللي ف حالة مستمرة من الgrowth & division لأن هيه دي البكتيريا اللي محتاجه cell wall.

لأن البكتيريا اللي كونت cell wall already ونايمه دي الpenicillin جايز ما يشتغلش عليها كويس، انما البكتيريا الactive اللي لسا بتكون الcell wall بتاعها هوه ده اللي الpenicillin هيصطادها في ألمرحلة دي ويعملها destruction، كويس🤝 انا كده شرحتلك الMechanism of action.

⬜***bacterial resistance:***

هقولهالك ف كلمة وحده بسيطة جداً، الpenicillin انا قولتلك

الstructure بتاعو من شويه الcommon structure وقولتلك ان الفاعلية بتاعتو بتعتمد على وجود الring المربعة اللي انته شفتها دي اللي اسمها beta-lactam ring.

للأسف بقى عندنا بكتيريا من انواع مختلفة تمتلك انزيم اسمو beta-lactamase enzyme، من اسمو هوه بيروح بيكسر الbeta-lactam ring دي، ولو اتكسرت الbeta-lactam ring دي يبقى كل سنة وانته طيب الدواء لا قيمة له لأن هوه اصلاً بيمسك بالtranspeptidase enzyme بالring الرباعية دي، لو اتكسرت ما هيعرفش يمسك بالtranspeptidase enzyme دي.

هتقولي ومين هيه البكتيريا اللي فيها beta-lactamase⁉️

كلكو حافظين للأسف نوع واحد من البكتيريا يتهيألك ان هوه ده اللي يطلعلك beta-lactamase، عندنا بكتيريا كتير جداً تطلع الإنزيم ده للأسف.

⛔staphylococcus aureus
⛔certain strains of E.coli
⛔pseudomonus
⛔certain strains of proteaus
⛔certain strains of streptococci

يعني عايز اقولك اذا ذكر كلمة beta-lactamase ف هوه مش بس الstaph لأ، في بكتيريا اخرى بتطلع الbeta-lactamase

بص بقى، جميع البكتيريا التي لها القدرة على انها تطلع ال beta lactamase هتكسر الbeta-lactam ring وهتكسرلنا الpenicillin، مش بس بقى الpenicillin، لأ ده انا عايزك توسع المسألة، ده همه هيكسروا جميع الأدوية اللي اسمهم beta-lactams containing antibiotics.

⬜Pharmacokinetics:

✅***Absorption of penicillin:***

الpenicillin عندنا انواع منه، لازم تتاخد IV ما ينفعش غير كده، زي نوع اسمه benzyl penicillin هكلمك عنه حالاً ده لازم يتاخد IV، انما في انواع اخرى من الpenicillin لازم تتاخد IM مينفعش غير كده زي نوع اسمه benzathin penicillin، وفي penicillin اخرى لازم تتاخد oral.

⛔IV penicillin👉 benzyl penicillin
⛔IM penicillin👉 benzathin penicillin
⛔Oral penicillin

لو انته سألتني الroute of administration of penicillin هقولك dependent على الtype of penicillin بالشكل اللي انا قولتلك عليه ده، في انواع لازم تتاخد في الوريد IV، انواع اخرى IM زي الbenzathin penicillin وبقية الانواع ممكن تتاخد parentral & oral.

على أي حال لو حضرتك عايز تكتب نوع penicillin oral لو كان يعني هذا النوع من الpenicillin موجود منه شرب و tablet و capsule موجود منه oral form يعني، لو هتستخدمو يبقى لازم قبل الأكل بساعة او بعد الأكل بساعة، يعني مينفعش تدي penicillin مع الأكل...

لأنه اكتشفنا ان الpenicillin (المعلومة دي افتكرها لأن لسا هنقولها كتير مع antibiotics جايه) وغالبية ألantibiotics بتتأثر بموضوع الأكل ده ولذلك يفضل انك تدي الحبايه او الكبسولة على معدة فاضية سواء قبل الأكل او بعد الأكل بساعة.

اديني قولتلك الroute of administration of penicillin بيعتمد على النوع، مش بس بيعتمد على النوع، كمان بيعتمد على الseverity of infection اللي قولناها في المقدمة.

⛔Route of administration of penicillin depend on:

✅type of penicillin
✅severity of infection

✅***<u>distribution of penicillin:</u>***

الpenicillin بيوصل لجميع الtissue fluids عندك لكن هوه فيه مشكلة صغيرة، مشكلة الpenicillin اللي انته شفت الstructure

بتاعو ده، الpenicillin كده في الحالة العادية بيبقى non-ionized يعني molecule طيب وابن حلال.

اول ما يدخل دمك ويتعرض لpH=7.4 اللي هيه الphysiological pH يتحول الpenicillin على طول الى ionized compound، الionized يعني شال شحنة والكلمة دي انته عارفها زمان من ايام الgeneral pharmacology...

وعارف ان احنا اي دواء ف الدنيا بيشيل شحنة يعني بيبقى ionized بالتالي can't cross BBB، يبقى الpenicillin ف الحالة العادية كده هوه بيبقى دواء مش مشحون، انما once انه دخل الدم عندك وتعرض للpH ده (7.4) بيصبح ionized وما يعبرش الBBB.

الا في حالة وحده الpenicillin ممكن يعدي الbrain ويصل للbrain tissue, لو حصل كلمة ***meningitis***، انما في الحالة العادية هوه مش ممكن يعدي الBBB لأنه ionized drug زي ما قولتلك، يعني انا دلوقتي قدامك لو انا خدت penicillin IV الpenicillin ده استحاله يوصل للbrain عندي.

انما لو اي انسان مصاب بmeningitis الpenicillin في الحالة دي هيعدي، ليه بقى⁉️

انته خدت في الphysiology او الHistology خدت الفرق ما بين الblood vessel العادية الموجودة في اي منطقة في الجسم،

وما بين الblood vessel الموجودة ف الbrain.

قالولك زمان ان الفرق ما بين الtwo types of blood vessel ان:

✅الblood vessel العادية الموجودة ف جسمنا بيبقى فيها pores تسمح بأنه يحصل leaking والميه تخرج..

✅انما في الbrain بيقولوا ان الخلايا بتاعة ال cerebral blood vessel شابكه ف بعضها ف حاجة يسموها tight junction ومفيش حكاية الpores دي مش موجودة ف الbrain.

هوه ده بقى الtight junction اللي اسمو BBB عشان مش اي molecule كده يقدر يعدي على الbrain tissue لأن الموضوع ده خطير، ايمتى بقى هذا الtight junction يبقى leaky ويفرط من بعضو⁉️

في حالات الinflammation او الmeningitis، قالولك زمان ف الpathology انه لما يحصل inflammation ال vascular cells بتبعد عن بعضها والpores اللي بينها دي بيحصل منها capillary leaking وهوه ده اللي بيعمل edema.

أهو الpenicillin بقى في الحالة دي اللي كان مشحون ومكانش يقدر يعدي ف الحالة العادية عشان الtight junction دي، اول ما يحصل inflammation ويلاقي الفرصة سانحة ويلاقي بدت

الخلايا تبعد عن بعضها ف الحالة دي هيبدي يمر ويوصل لل brain tissue، ايمتا⁉️ ف موضوع الmeningitis ده.

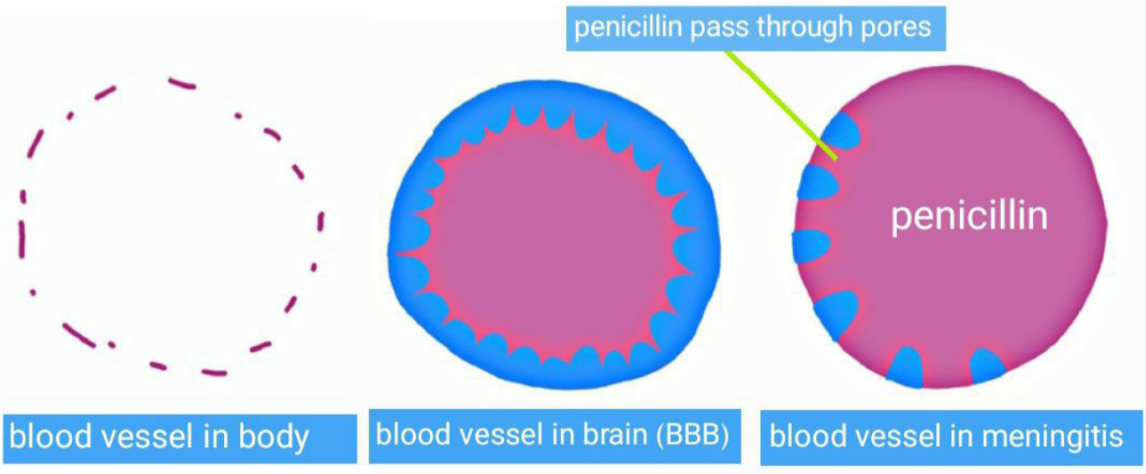
هتلاقي ممتحن بقى يصطادك ف الجزئية دي، يقولك طيب يدكتور اللي قولناه ده حلو وله وحش⁉️

يعني الخاصية دي انه في الnormal ما بيعديش وبيعدي في الmeningitis دي حاجة حلوة وله وحشه⁉️

اقولو لا دي حاجة هايله، ليه حاجة هايله⁉️

✅لأن لو حضرتك لو انته تديني penicillin عشان عندي infection somewhere in my body انته عايز الpenicillin يشتغل peripheral مش عايزو يشتغل central أهو ما بيعديش يا سيدي.

✅انما لو انته بتعالج عيان عندو meningitis وعايز تديلو penicillin وقاصد انه يوصل للbrain، طيب ما هو طالما عندو ***meningitis*** الpenicillin هيوصل ويعالجها، ففي كلا الحالتين انته مش خسران حاجة.



هنبهك برضو لحاجة نبهنا عليها قبل كده وهعيدهالك تاني، مش معنى ان في دواء ما بيعديش BBB انه ما يعديش placenta، ما تربطش الإتنين دول ببعض لأ، ايوا الpenicillin ما بيعديش BBB انما can cross placental barrier، هتقولي ليه⁉️

هقولك اصل ده (BBB) تركيبو مختلف عن ده (placenta) ده (BBB) قصة وده (placenta) قصة مختلفة تماماً، ف الpenicillin ف الحالة العادية ايوا ما بيوصلش الbrain انما can cross the placenta، هوه ده الخبر بقى اللي مش كويس، الحاجة الكويسة ان الpenicillin هوه ***not teratogenic*** ما بيعملش اي تشوهات ف الجنين.

أديني بقى بغششك حاجة تقدر تجيب منها قرشين وانته ف العيادة، اي ست pregnant داخلالك العيادة بتشتكي من اي infection وانته مضطر تكتب لها antibiotic وانته مغمض كده يبقى

ال penicillin لأن ال penicillin it isn't teratogenic.

من يوم ما استخدموه واكتشفوه ف1928 لحد النهارده لم يثبت ان ال penicillin عمل حالة تشوهات وحده، ولذلك هوه من الأدوية اللي بنأمن جانبها في موضوع ال pregnancy، اتفقنا يا بطل🤝.

جايز بقى ممتحن يصطادك ف الجزئية دي، يقولك يدكتور بيقولوا ان ال penicillin بيعدي ال placenta but it isn't teratogenic ما بنقلقش منه، يا ترى ليه يدكتور رغم انه عدا ال placenta ووصل للجنين ما بنقلقش منه ليه⁉️

قولوا ببساطة لأن ال fetal tissue مفيهوش transpeptidase enzyme (PBP) هيمسك فين ال penicillin ❕ ال penicillin اصلاً كانت بتشبك ف ال beta-lactam ring
ال transpeptidase enzyme اللي موجود ف البكتيريا فقط انما احنا ال tissue بتاعتنا مفيهاش (PBP) معندناش احنا ال transpeptidase enzyme...

ولذلك ال penicillin هيعدي لكن مش هيعمل مشكلة،
ال penicillin ان عمل مشكلة لسا هكلمك عن ال adverse effects بعد شويه، بس هوه ان عمل مشكلة ليست هتبقى راجعة له هوه شخصياً هتبقى نتجت من ال metabolite بتاعتو، انما هوه شخصياً ما بيلاقيش حاجة يشبك فيها ف جسمك، لأن الحاجة اللي بيشبك فيها زي ما قولتلك ف البكتيريا only.

✅***excretion of penicillin:***

اكتر من 90% من الpenicillin بيخرج renal يعني ال route of elimination بتاعو عن طريق الkidney، بيخرج بميكانزم اسمو tubular secretion غالبية الpenicillin كده ما عدا نوع واحد من الpenicillin ومش مهم اوي وما بنستخدموش كتير اسمو ***Naficillin***.

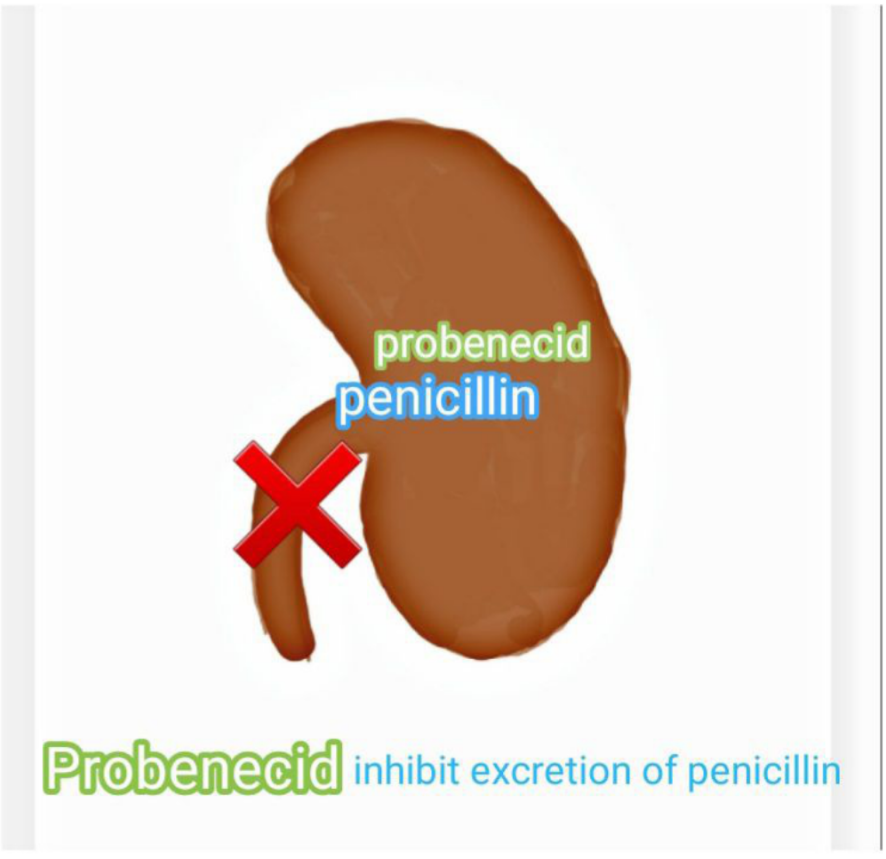
الNaficillin ده الوحيد اللي بيخرج عن طريق الbile عن طريق الgallbladder، حتى يقولوا ايه ويضحكونا، يقولوا الNaficillin الوحيد المتنفسن ده، كل الpenicillin بتخرج عن طريق الkidney الا المتنفسن ده (Naficillin) بيخرج عن طريق الgallbladder.

مرة وانا بشرح الجزء بتاع الgout قولتلك ان احنا عندنا دواء ممكن يخلي الkidney متعملش excretion للpenicillin وبالتالي جسمك يحتفظ فيه لأطول فترة ممكنة ويبقالوا long duration، الدواء ده كان اسمو ***probenecid***.

هذا الprobenecid اللي كان بيستخدم to excrete uric acid من ضمن خصائصو انه ممكن يعمل inhibition لل renal secretion of penicillin، افرض انك عايز تدي حقنة penicillin وتخلي مفعولها ف الجسم يفضل لأطول فترة ممكنة.

بسيطة جداً .. ادي الpenicillin معاه حباية probenecid

inhibition حبايه وحده بس ف اليوم هيعملوا 500mg
يفضل فترة طويلة ف جسمك penicillinبتاعو وال excretionلل.



⬜classification of penicillin:

ايه بقى انواع الpenicillin اللي عندنا⁉️

1 benzyl penicillin (penicillin G)
2 antistaph penicillin
3 extended spectrum penicillin
4 antipseudomonal penicillin

1️⃣benzyl penicillin (penicillin G):

هوه ده يا شباب الpenicillin الأصلي الcrude (لاحظ الصورة اسفل البوست) الcrude يعني الحاجة الطبيعية اللي خارجه من الpenicillin اللي اسمو penicillin notatum اللي هوه اصلاً اكتشفها fleming اللي هوه النوع ده (penicillin G).

لما اكتشفوا penicillin G وبدأو يستخدموه سنة 1942 زي ما قولتلك كان بالنسبالهم نصر عظيم جداً، ليه بقى⁉️ لأنه بدأ بيجيب ويموت البكتيريا اللي اسمها streptococci (يعني أنا دلوقتي هكلمك عن الadvantage of penicillin G)، من ميزاتو بقى انه:

✅streptococci:

بيجيب الstreptococci اللي كانت عامله upper respiratory tract infection وغيره.

✅pneumococci:

بيجيب كمان الpneumococci اللي هيه بتعمل pneumonia وكان زمان ما قبل مرحلة الpenicillin كان اللي بيجيلو التهاب رئوي كان بيموت، أهو الpenicillin G البسيط ده بيجيب الpneumonia دي.

✅staphylococci:

بيجيب بعض انواع الstaphylococci بشرط انها بتكون ما بتطلعش penicillinase enzyme، انته عارف ال staphylococci منها strains كتير، هوه ممكن يموت ال staphylococci اللي بيسموها non-penicillinase producing.

لو انته شاطر ف الmicrobiology هتعرف ان الstreptococci والpneumonia والstaphylococci كلهم gram positive bacteria وانا في اول الميكانزم قولتلك بما ان الpenicillin شغال على cell wall يبقى هوه بيشتغل على الgram positive اكتر، بيجيب برضو حاجات جنب التلاته دول بس بالراحة يعني.

✅gonococci:

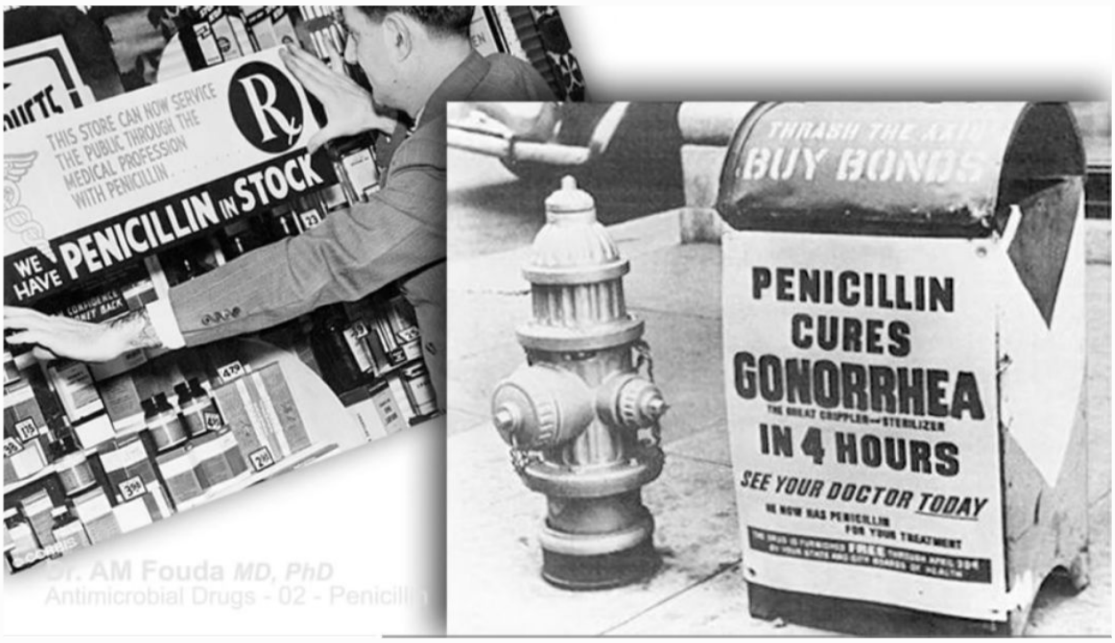
بيجيب كمان الgonococci اللي بتعمل gonorrhea
والgonococci دي gram negative bacteria.

✅treponema pallidum:

وبيجيب الtreponema pallidum اللي بتعمل syphilis، يعني
جاب نوعين من البكتيريا اللي بيعملوا نوعين من الحاجة اللي احنا
بنسميها sexually transmitted diseases.

طبعاً يعني غني عن القول اني اقولك ان ده برضو بيعتبر نصر
عظيم لأن في الفترة دي الناس كلها كان عندها sexual disease
ومش عارفين نعالجها، أهو الpenicillin ضربة معلم عالج حاجتين
مهمين من الأمراض اللي اسمها sexually transmitted
diseases دي.

بالمناسبة الgonorrhea & syphilis فوجئنا ان همه بيتعالجوا
بسهولة جداً بالpenicillin يعني ايامها لو شفت الاعلانات اللي
كانت ايامها يعملوا اعلانات ف الشوارع كده ويقولوا single dose
من الpenicillin بتخلصك من الgonorrhea & syphilis
متخافش يعني.



ايه العيوب بقى⁉️

الحقيقة العيوب كتير واللهِ، تعالا نعد العيوب بتاعتو:

✅هوه not given ***orally*** كان لازم injection لأن ده بيتكسر بالHCl طبعاً هتقولي مش مشكلة، لأ ايامها كانت مشكلة لأن انته دلوقتي السرنجات الحديثة اللي انته بتشوفها اللي هيه الإبرة بتاعتها microfine ما بتحسش بيها، انما السرنجات زمان ما اقولكش بقى يعني، دي كانت عبارة عن مسامير متنكرة في صورة سرنجات، ف دي كانت حاجة مؤلمة جداً، آدا اول عيب مسألة الroute انها لازم تتاخد IV.

✅ال half-life بتاعتو كانت من 4hr-2 يعني كانت very short Half-life، يعني العيان اللي عندو pneumonia عشان يتعالج بـbenzyl penicillin ياخد مثلاً عشر حقن ف اليوم، يعني يومياً عشر حقن دي كانت حاجة كارثة.

✅بيتكسر بال beta lactamase enzyme، اي نوع بكتيريا بيطلع الانزيم اللي اسمو beta-lactamase بيكسر الpenicillin وبيخليه لا قيمة له.

✅ال spectrum بتاعو قليل لأن زي ما انته شايف كده عديتلك كم بكتيريا، يا فرحتي عديتلك خمسة !! ده انا عندي آلاف الأنواع من البكتيريا، ف هوه بيجيب بس خمسة ستة سبعة يعني !! ف يبقى narrow spectrum.

⬜Modifications of penicillin:

ايه بقى الmodification اللي احنا عملناها عشان نعدل على الباشا (penicillin G)⁉️ لأن صفاتو كده مش لذيذة يعني.

✅لقوا لما ضافوا الprocaine (بنج الأسنان الموضعي بيسموه local anesthetic) على الbenzyl penicillin (penicillin G) ان ألمدته بتاعتو بتفضل ف جسمك 12 ساعة، وساعات تمتد لكلمة 24 ساعة.

اللّٰه!! يبقى ده اول modification نقدر نعملوا عشان نتغلب على موضوع ال4 ساعات ده (short Half-life)، هوه نفسه benzyl penicillin بس مضاف اليه procaine فسموه ***procaine penicillin***.

دي الinjection من الprocaine penicillin تتاخد كل 12-24hr ده اول تطور حصل، بس خد بالك ما زالوا التلات عيوب البقية موجودين، يعني ما زال الspectrum بتاعو ما يجيبش غير التلات اربع حاجات اللي قولتلك عليهم، انما القضية اني ريحتك من الحقن، بدل ما اشكشكك عشر مرات ف اليوم بقوا بس مرتين ف اليوم او ساعات مرة وحده ف اليوم.

✅تاني modification عملوه لقوا اني في مادة اسمها benzathin، الbenzathin المجموعة الكيميائية دي لما بتتحط على الpenicillin لقوه انه بيفضل ف جسمك مش ساعات بقى لأ، ده من 3weeks-4 يفضل ف جسمك شهر كامل، فسموا ألدواء ده ***benzathin benzyl penicillin***.

او بيسموه benzathin penicillin G، هوه برضو benzyl penicillin بس الduration تلات اسابيع، ده النوع اللي انته بتستخدموا وبتشوفوا كتير جداً اللي اسمو long acting penicillin (LAP) اللي انته اديتو للأطفال الصغيرين اللي انا علمتك تديه لهم ف الفيديو بتاع الrheumatic fever..

لما قولتلك الطفل اللي يجيلوا recurrent tonsillitis وتخاف عليه من الrheumatic fever بتمشيه على penicillin طويل المفعول، حقنة كل شهر intramuscular (IM) ده لازم يتاخد IM

ملوش حل تاني لا oral ولا IV.

الحقنة بقى فيها من 1.2-2.4 MlU بندي الأطفال دول حقنة كل شهر عشان ما يجيلهم recurrent tonsillitis، يبقى تعرف ان ال benzathin penicillin هوه ده بتاع ال ***prophylaxis*** يعني لما نحب ندي وقاية لأي طفل من أي امراض كده، اديلوا ال benzathin penicillin.

انما نبقى عارفين هوه active against الحاجات اللي احنا قولناها:

⛔streptococci
⛔pneumococci
⛔certain strains of staphylococci
⛔gonococci
⛔syphilis

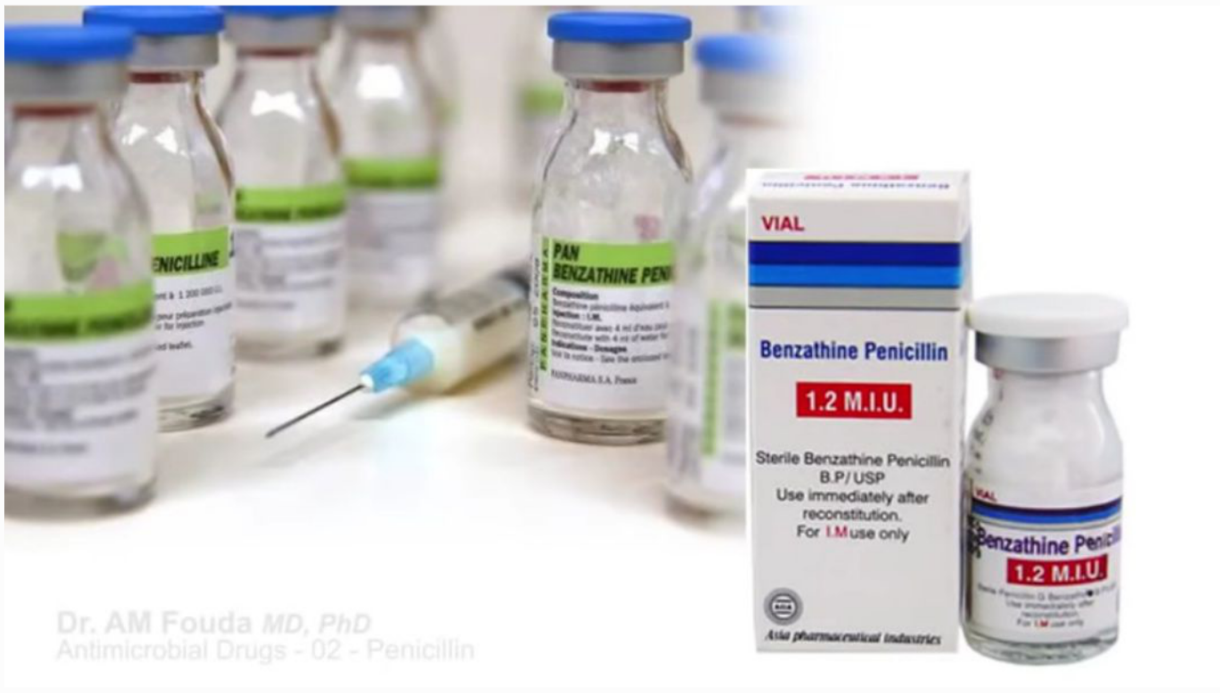
ما بيجيبش اكتر من كده لكن عبقريتو في حكاية المده دي (3-4 اسابيع) وبالمناسبة هقولك ان مفيش عندنا antibiotics في جميع كتب الطب يفضل ف جسمك اربع اسابيع الا ده (benzathin benzyl penicillin).

ولذلك ده هوه الوحيد اللي بيستخدم ف كلمة prophylaxis، يعني انا هشرحلك ان شاءالله antibiotics كتيرة، عمري ما هقولك ان في antibiotic بيتاخد for prophylaxis for long time الا هوه ال benzathin benzyl penicillin ده.

في كتب الزمالة او لما تدخل امتحان اجنبي هيقولك لو في وحده pregnant وعندها syphilis وعايزين دواء يعالج الsyphilis ويكون آمن في الpregnancy هيخيرك ف حاجات كتير، ابقى والنبي اختارلو كلمة benzathin benzyl penicillin ده الدواء الوحيد اللي مسموح بيه في الguideline لعلاج الsyphilis اثناء الحمل.

💭Drug of choice for treatment syphilis during pregnancy:

✅benzathine benzyl penicillin



✅الmodification اللي جا بعد كده بيتعلق بمسألة الroute، قدروا يعملوا chemical modification للbenzyl penicillin

بطريقة معينة، بحيث انه بدأ يتاخد oral.

نجحوا في انهم يصنعوا penicillin اللي هوه بتاع fleming ده بحيث انه ميتكسرش بالHCl ف سموه ***penicillin V*** (الأصلي كان اسمو penicillin G) اللي هوه could be given orally.

⛔Penicillin G: بيتاخد حقن بس
⛔Penicillin V: بس orally

✅المشكلة التالته هتبقى مشكلة الbeta-lactamase لأن الpenicillin نقطة ضعفو حكاية انه بيتكسر بال beta lactamase او الpenicillinase enzyme، فضلوا يحاولوا العلماء والناس بتوع الmedicinal chemistry انهم ياخدوا الmolecule of penicillin عايزين يعملوله اي لعبة بحيث يحموه من الbeta-lactamase.

لحد ما طلعوا عيلة سموها ايه بقى⁉️ العيلة اسمها penicillinase resistance penicillin او بيسموها beta-lactamase antistaph penicillin او بيسموها resistance penicillin.

2️⃣Antistaph penicillin:

بما ان الstaph هيه اشهر بكتيريا بتطلع الbeta-lactamase ف سموها Antistaph، مين همه الأدوية بتوعها⁉️

✅methicillin
✅cloxacillin
✅dicloxacillin
✅Flucloxacillin
✅Naficillin

الخمسة دول اسمهم ***Antistaph penicillin*** ما بيتكسروش بالbeta lactamase enzyme بس المفاجئة ايه بقى⁉️

المفاجئة ان احنا كنا نتوقع منهم ان همه يجيبولنا حاجات كتير والطيف بتاعهم يبقى واسع، انته لما تعمل penicillin تطور في تركيبو بحيث انه معادش يتكسر بالbeta lactamase اول حاجة تجي ف ذهنك انه هيبتدي يجيب بكتيريا تانية مكانش بيجيبها الpenicillin الأصلي (penicillin G) بتاع fleming.

انما لأ الحقيقة احنا خدنا مقلب فيهم لأن اتضح فيهم ان همه ما بيجيبوش غير الstaphylococci بس، ما بيجيبوش حاجة تانية وان جابوا حاجة تانية تبقى very limited حاجات قليلة اوي من الgram positive لكن همه متميزين جداً على الstaph غير كده لأ.

يعني احنا نجي نطور في التركيب ناخد مزيد من التدهور في الspectrum قالوا آه آدا العيب، النهارده يا شباب عشان العيب ده الدكاترة معادتش بتستخدم النوع من الأدوية ده تقريباً والشركات

معادتش بتصنعهم بشكل individual لأنها هتعمل حقنة يعني عشان تعالج بيها الstaph بس!!

طيب ما انا عندي الكتاب كله هشرحلك ان عندي الف دواء يجيب الstaph ايه اللي هيجبرني بقى!! ألنهارده الشركات عادت تحط الأدوية دي مع مضادات حيوية اخرى عشان الspectrum، همه دول متميزين على الstaph، ضيفهم انته بقى على اي حاجة تانيه عشان تعمل broading للspectrum.

هديلك مثال مثلاً شركة ايبكو المصرية اللي عندنا دي عملت دواء اسمه ***FLUMOX*** هتلاقيك انته عارفو اوي ومستخدمو كتير، يا ما تلاقيك كتبت كلمة FLUMOX 1gm صباحاً ومساءاً، ايه بقى هوه الFLUMOX ده⁉️

FLUMOX:

FLU👉 Flucloxacillin
MOX👉 Amoxicillin عيلة اللي بعدها اللي اسمها

Flucloxacillin + Amoxicillin = FLUMOX

حطينا الدوايين مع بعض عشان نعمل broading للspectrum انما متلاقيش ابداً ابداً دواء من دول لوحدو ف السوق لا اقراص ولا كبسولات ولا حقن ولا غيرو لأن الspectrum مضروب زي ما انته شايف.

مش بس كده، المقلب التاني بقى اللي خدناه اللي مكانش بالحسبان ان حتى الstaph يا راجل يا طيب اللي هيه اصلاً همه معمولين عشان يجيبوها عادت ألنهارده هيه كمان resistant معادتش الأدوية دي بتجيبها..

بدليل ان انته خدت ف المايكرو حاجة اسمها methicillin resistant staph aureus (MRSA)، ايه معنى methicillin resistant⁉️

يعني الstaph نفسها بدت تاخد resistant من دول، نهايتو ان دول دلوقتي(Flucloxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, Naficillin, methicillin) قضي عليهم بالفشل ومحدش عاد بيجيب سيرتهم لوحدهم، ممكن ينضافو لحاجة تانية.

3️⃣extended spectrum penicillin:

يبقى انته دلوقتي ناوي تحل مشكلة الspectrum، طيب حضرتك الbenzyl penicillin في الأصل الspectrum بتاعو كان ايه⁉️ كان اكتر على الgram positive، يبقى انته دلوقتي عايز تعمل لعبة عشان تجيب الgram negative دي كل قصتك.

العلماء بتوع الكيمياء قالوا ايه بقى⁉️

احنا هنعمل لعبة بسيطة نخلي الpenicillin يجيب ال gram positive & gram negative مع بعض، قولنالهم ازاي⁉️ قالوا تعالوا نرجع للتركيب بتاع البكتيريا الgram negative، ارجع معايا للتركيب ف الفيديو اللي شرحتهولك بتاع الintroduction...

فاكر لما قولتلك ان الgram negative bacteria الcell wall بتاعها very thin رقيق جداً، انما ربنا حاميها بطبقة تانية مختلفة، فاكر لما قولتلك ان في هنا طبقة تالته اسمها outer membrane (الouter membrane ده لو انته فاكر قولتلك مش موجود غير في الgram negative وبس)...

وقولتلك ان الouter membrane ده فيه pores، هذه ال pores selective بتسمح بمرور nutrients in and out of cell، يعني ده (outer membrane) خط المرور الأول، يعني اي حاجة داخله على البكتيريا يقوم الouter membrane الأول يقابلها...

يقولها حضرتك البطاقة حضرتك بتشتغلي ايه بالضبط، تقولوا انا aminoacid يقولها تفضلي مسموح، انا glucose تفضل مسموح، انا دواء لا انته مش من ضمن اللسته المسموح بيها، مين بيعمل القصة دي⁉️ بيعملها الouter membrane الموجود في الgram negative bacteria.

يعني هيه دي في الحقيقة مشكلة الgram negative bacteria حكاية الouter membrane اللي عاملنا قلق ده، ف همه العلماء قالوا اذا قدرنا نخلي الpenicillin يبقى شبه الaminoacid يقوم هيقدر يخدع الouter membrane هيمر من الpores دي على انه aminoacid.

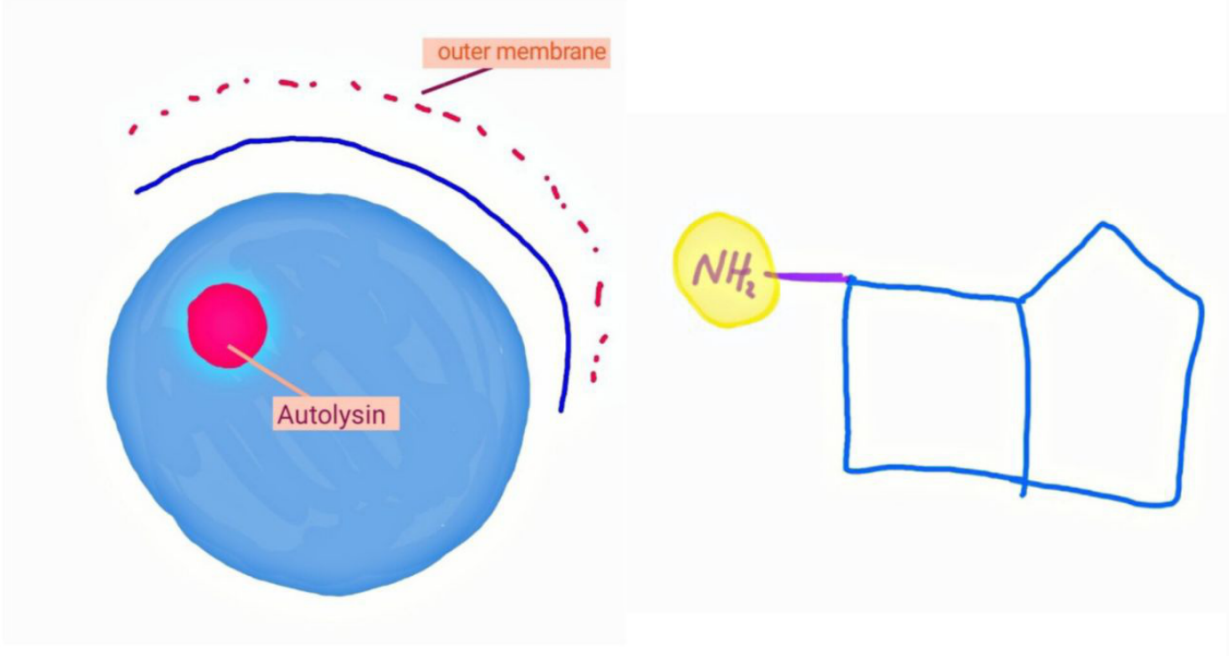
طيب وازاي نخلي الpenicillin شبه الaminoacid⁉️

قالوا نضيفلو هنا ف الside chain مجموعة amino NH2 (الNH2 دي هتلاقيها كتير جداً في تركيبة الaminoacid) لما نضيف الNH2 على الpenicillin يقوم شبهو قريب من الaminoacid يقوم الouter membrane ينخدع فيه يقوم يعديه...

اول ما يعديه يقوم رايح مدمر الcell wall الطبقة الرقيقة دي وعامل activation للAutolysin اللي انا قولتلك عليه والbacteria gram negative تتدمر، عملوا اللعبة البسيطة جداً ف الكيمياء دي وطلعوا العيلة اللي اسمها Extended spectrum penicillin.

عرفت بقى كلمة amino penicillin جات منين دي⁉️

من الNH2 الموجودة على الside chain، ومن هنا لآخر الشابتر لما تسمع ان في مضاد حيوي اوله كلمة amino group يبقى هوه محطوط الamino group عشان يخدع الgram negative عشان يبقى الmolecule شبه الaminoacid يقوم يمر للgram negative من الouter membrane بالطريقة اللي قولتلك عليها دي.



مين همه الamino penicillin⁉️

اتنين مشهورين جداً وانته بتستخدمهم يومياً (Ampicillin & Amoxicillin) دول اشهر اتنين ف عيلة الamino penicillin، نقول بقى كلمتين صغيرين عن الampicillin والamoxicillin وأديني دلوقتي شرحتلك قصتهم وتركيبهم الكيميائي والفكرة من وراهم.

✅Ampicillin
✅Amoxicillin

⭕دول broad-spectrum بيجيبوا الpositive bacteria والnegative bacteria.

⭕لازم يتاخدوا orally، مفيش مشكلة خالص، موجود منهم vials parentral وموجود كبسولات واقراص.

⭕الأدوية دي (Ampicillin+Amoxicillin) فعالة جداً على الshigella (نوع من الgram negative بتعمل dysentery) وعلى الsalmonella (نوع من الgram negative بتعمل typhoid fever)..

لأن همه في الأصل متصممين عشان يجيبوا الgram negative جنب الgram positive، ف همه فعالين جداً على ال salmonella & shigella.

ايه بقى العيوب بتاعتهم⁉️

العيب الوحيد اللي قسم وسطهم وفعلاً نقطة ضعفهم الوحيدة حكاية الbeta-lactamase enzyme، للأسف همه ما زالوا بيتكسروا بالbeta lactamase، يعني انته عمال كل شويه تحاول تحل مشكلة فتطلعلك مشكلة تانية، آدي احنا حلينا مشكلة

ال spectrum انما ما زالت بتطاردنا مشكلة ال beta-lactamase enzyme اللي هوه بيطلع من كتير من البكتيريا..

زي ما قولتلك ال staphylococci بتطلع، ال Nasseria بتطلع، ال pseudomonus بتطلع، بعض ال strains من ال E.coli بتطلع، ال proteaus بتطلع، كل اللي بيطلع beta lactamase هيكسر الدواء اللي اسمو Ampicillin & Amoxicillin.

⛔staphylococci
⛔Nasseria
⛔pseudomonus
⛔E.coli
⛔proteaus

الشركات طبعاً اتجننت، قالت الله!! بعد ما نوصل لهذا التطور العلمي ونوصل لأنه نحط amino group ونخلي الدواء يروح يلطش ال gram negative تجي تقولي ال beta-lactamase بيكسره ‼️ يعني انته ناوي تحطم احلامي بكلمة ‼️ لا احنا كده مش هنسكت على الكلام ده.

قاموا عملوا حيلة لذيذة جداً.. جابوا الأدوية دي (Ampicillin+Amoxicillin) خلطوها مع حاجة اسمها clavulanic acid او حاجة تانية اسمها Salbactam او حاجة تانية اسمها tazobactam.

سواءً clavulanic acid او Salbactam او tazobactam التلاته دول اسمهم ***beta-lactamase inhibitors*** دول شغلتهم ف الحياة يروحوا يعملوا inhibition لل beta-lactamase enzyme.

💭beta-lactamase inhibitors:

✅Amoxicillin + clavulanic acid = CoAmoxiclav
✅Ampicillin + Salbactam = UNACYN

يبقى انته كده تقريباً توقعت انا عايز اقولك ايه، ان همه خلطوا الأدوية الbroad-spectrum الهايله دي مع الأدوية اللي بتحميها من الbeta-lactamase ليه⁉️

عشان to include beta-lactamase producing organism، يبقى انا كده مني عملت broad-spectrum drug بيجيب positive & negative bacteria وكمان ما بيتكسرش بال beta lactamase فيقدر يموت البكتيريا الstrains اللي كمان عماله تطلع beta lactamase.

comparison between ***Ampicillin*** and ***Amoxicillin***:

عندنا سؤال بسيط تاني، ممكن يطلب منك المقارنة ما بين ال ampicillin & Amoxicillin يعني جايز يقولك يقولي تلات فروقات ما بين الاتنين، همه الاتنين شبه بعض، وخد بالك من التلات نقاط الي بقولهم دوب عشان لو جولك في الامتحان بدرجة ونص وله حاجة.

✅Oral Absorption:

يعني همه الاتنين could be given orally ف الحقيقة بس لو ده (Ampicillin) ياخد علامة صح ده (Amoxicillin) ياخد علامتين ف يبقى الAmoxicillin افضل من الناحية دي.

✅distribution:

الاتنين بيوصلوا كل الbody fluids عندك لكن لو ده (Ampicillin) بياخد علامة صح وبيوصل كويس اوي، الAmoxicillin بيبقى افضل منه، يعني الdistribution بتاعو في الbody fluids عندك وفي الlung تحديداً افضل من الampicillin (بيوصل الlung والsputum احسن)..

ولذلك الواحد لما يكون عندو respiratory tract infection يبقى الAmoxicillin مفضل عن الampicillin ف الحكاية دي لأنه هيوصل الlung اكتر.

✅diarrhea as a side effects:

في الفيديو اللي فات بتاعة الintroduction قولتلك ان معظم ألantibiotics الي هتديها بعد فترة بتعمل كلمة superinfection او pseudomembraneous colitis ف دول ممكن يعملوا لأن همه broad-spectrum و could be given orally...

ف ممكن يعملولنا البكتيريا اللي اسمها ***clostridium difficile*** او pseudomembraneous colitis، لكن في الحقيقة لو ده (Amoxicillin) ممكن يعملها انما ده (Ampicillin) يبقى اكتر منه، يعني فرصة حدوث الside effects اللي هيه الdiarrhea مع الampicillin اعلى من الAmoxicillin.

جايز حد يقولك ليه⁉️

إشمعنى ده (Ampicillin) بيعمل diarrhea اكتر من ده (Amoxicillin)⁉️

اشمعنى ده (Ampicillin) بيموت البكتيريا flora اكتر ويعملنا كلمة pseudomembraneous colitis اكتر من ال(Amoxicillin)⁉️

قولوا ما انا قايلهالك في الأول، هوه ده (Amoxicillin) مش كان better absorbed، اما كنت ابلع الحبايه مش كانت 100% توصل دمي، يبقى مفيش حاجة بتتبقى توصل للintestine...

يبقى مش هتعمل inhibition للبكتيريا flora زي الampicillin لأن الabsorption بتاعتو تقريباً 70% بيتبقى منه 30% همه دول اللي بيروحوا بيموتوا البكتيريا flora وهمه دول اللي بيروحوا يعملوا كلمة diarrhea، دول التلات فروقات بقى.

✅spectrum:

ال spectrum للاثنين قريب من بعضه، يعني الاتنين بيجيبوا ال gram positive و negative، يعني بيجيبوا قطاع عريض من ال positive & negative انما ال ampicillin ده متميز جداً على ال shigella اللي بتعمل dysentery، انما ال Amoxicillin ده مميز جداً على ال salmonella يعني ده بتاع ال typhoid fever.

	Ampicillin	Amoxicillin
oral absorption	✅	✅✅
distribution	✅	✅✅
diarrhea	✅✅	✅
spectrum	shigella	salmonella

آخر حاجة قبل ما اسيب الجزئية دي بقولك على حكاية ال superinfection اللي بيعملوها دي عشان حكاية ال diarrhea دي اللي انا قولتهالك اقترحوا اقتراح بسيط، يعني الشركات اللي هيه بتعمل او بتصنع ال ampicillin اما تيجي مثلاً انته تجادلهم...

تقولهم بس ال ampicillin قالولنا ف الفارما انه بيعمل diarrhea & superinfection اكتر من ال Amoxicillin ف ايه اللي يخليني

اكتب Ampicillin بقى، ما الAmoxicillin افضل منه، قامت الشركة عملت حيله كده بسيطة...

قالت متزعلوش هنعملكو حاجة اسمها prodrugs من الampicillin وهنزلها ف السوق تحت عنوان talampicillin وحاجة اسمها pivampicillin، ايه التلات حروف دول (tal, pav) اللي حاططهم قبل كلمة Ampicillin⁉️

قالوا مش لسا انته قايل وبتشتكي ان الampicillin بيعملنا diarrhea اكتر من الAmoxicillin والحكاية دي مزعلاك، آدي احنا هنعملك الampicillin بشكل انه الحبايه او الكبسولة تدوب ف الintestine بس تبقى ف صورة inactive (يعني ما تموتش البكتيريا flora)...

ليه⁉️

قالوا طول ما فيها كلمة tal و piv دي لازقه فيها يبقى هيه مش هتموت البكتيريا flora مش هتعملنا diarrhea ولا superinfection، واول ما الدواء اللي اسمو talampicillin او pivampicillin ده يدخل دمك يقوم الliver كاسر كلمة tal دي ومحرر الampicillin جوا الcirculation عندك يقوم يبتدي يشتغل.

يبقى انا كده تحايلت على موضوع الdiarrhea وخليت الampicillin معادش يعمل diarrhea وبقى دلوقتي مقارب

لل amoxicillin.

4️⃣ anti-pseudomonal penicillin:

الأول مين همه ال anti-pseudomonal penicillin⁉️

✅ticracillin
✅azlocillim
✅mizlocillin
✅pipracillin

من اسمهم كده anti-pseudomonal penicillin يبقى العلماء عملولهم development عشان موضوع ال pseudomonus، هقولك عنهم اربع جمل خد بالك منهم عشان ال mcq.

⭕الجملة الأولانية اللي تاخد بالك منها ان دي العيلة من اسمها عملوها كده عشان ال pseudomonus، انما هيه بالمرة كمان بتجيب قطاع كبير من ال gram negative bacteria وبتجيب شويه من ال gram positive وبتجيب فوق البيعة شويه من ال anaerobic bacteria يبقى انته كده بتعتبرهم broad-spectrum.

يبقى همه مش بس على ال pseudomonus عشان متغلطش ف ال mcq ويلعب بيك الكوره، همه اسمهم anti-pseudomonal لكن همه بيجيبوا حاجات كتير غير ال pseudomonus زي ما انته

شايف كده.

⛔pseudomonus (mainly)
⛔gram negative bacteria
⛔few gram positive bacteria
⛔few anaerobic bacteria

⭕النقطة التانية اللي تاخد بالك منها، ايوه همه broad-spectrum انما shouldn't be given unless ان العيان عندو pseudomonus infection، لازم يكون عندو pseudomonus infection، لا تستخدمهم الا لهذا المريض اللي عندو pseudomonus infection، ليه⁉️

لأن همه expensive الحقن دي غالية يا شباب ما تجيش تديها كده لأي عيان عندو infection، ما جايز تكون الinfection اللي عند العيان بسيطة، ممكن ياخد Ampicillin وله Amoxicillin وله اي مضاد حيوي تاني خالص من اي عيلة تانية ويكفيه.

انما تقولي اني عشان اكتب الادوية الexpensive دي يبقى انته قاصد بيها انك تعالج الpseudomonus infection اللي هيه highly resistance لأن الpseudomonus infection لما بتمسك جرح بتبهدلوا، بيبقى في احياناً patient ف المستشفى وعامل جراحة تلاقي حصل بعد شويه wound sepsis...

اول ما تسمع كلمة pseudomonus اعرف انها في منتهى الغلاسه اللي ف الدنيا ومش اي دواء هيجيبها بسهولة، مثلاً مريض عندو diabetes والimmune system مضروب وجالو diabetic foot وتلاقي رجلو متبهدله وبرضو pseudomonus يبقى هوه ده، أهي العيلة اللي عندك دي متخصصه للpseudomonus.

⭕النقطة التالتة اللي عايز اقولهالك، الأدوية دي بتبقى هايله جداً ورائعة لو اتخلطت مع عيلة اسمها aminoglycosides
(الaminoglycosides ان شاءالله لسا هكلمك عنها بالتفصيل في

فيديو منفصل، عيلة كده قائمة بذاتها).

بس عايز الفت نظرك ان انته اول ما تسمع بالإسم كلمة amino انا لسا مغششك من شويه، amino يعني NH2 وايه اللي هيخليني احط NH2 في التركيب⁉️ يبقى انا كان قصدي اشتغل على الgram negative، عيلة الaminoglycosides دي ان شاء الله لما ادرسهالك هقولك انها عيلة متخصصة على ال gram negative.

يبقى رائع جداً ان انته تدي الanti-pseudomonal penicillin مع الaminoglycosides، كده انته تقريباً مش هتسيب ولا بكتيريا نوع gram negative لأن همه العيلتين متميزين جداً على الgram negative.

بس الملاحظة اللي هقولك عليها وجايز مش بتاخد بالك منها ان انته ايوه هتخلط العيلة دي مع عيلة الaminoglycosides بس تفهم ان الanti-pseudomonal penicillin كلهم they are negatively charged شايلين شحنه سالبة ف الكيمياء...

والaminoglycosides شايله positive charge وانته خدت الكلام ده معانا زمان ف الgeneral وعرفت انه اي دواء negative بيتحط مع دواء positive ف نفس السرنجه يعملوا physical complex ويعملوا inactivation لبعضهم.

وبالتالي ممنوع تخلص الanti-pseudomonal penicillin مع

ال aminoglycosides ف نفس السرنجه، ايوه تخلطهم clinically اديهم للعيان مع بعض بس كل وحده من دي اعبيها بسرنجه منفصلة، يعني حضرتك وانته ف المستشفى والعيان عندو wound sepsis وعندو gram negative septicemia ومتبهدل بال gram negative أهو...

أديني أقولك تستخدملو العيلتين دول مع بعض انما حضرتك حتحط حقنة ال pipracillin ف سرنجه وحقنة ال aminoglycosides ف سرنجه منفصلة وتديهم للعيان، يفضل كمان not in the same site يفضل تديهملو ف مكانين منفصلين عشان ميحصلش التفاعل اللي قولتلك عليه ده ويحصل حاجه اسمها inactivation invitro يبوظو بعضهم ويعملوا chemical complex.

⭕الأدوية دي رغم انها متميزة جداً على ال pseudomonus وأدوية رائعة الا انه ما زال برضو اللعنه اللي عمال تطاردنا كل شوية كلمة beta-lactamase، الأدوية دي برضو بتتكسر بال beta lactamase اللي بتطلعوا بعض البكتيريا، طبعاً انته اول ما هتسمع الكلمة دلوقتي مش هتبلعها..

هتقولي الله!! ده ال pseudomonus من ضمن البكتيريا اللي بتطلع beta lactamase والعيلة دي اسمها anti- pseudomonal وجاي تقولي بتتكسر بال beta lactamase!! ايوه بتتكسر بال beta lactamase، طيب والحل⁉️

الحل بسيط جداً، احنا هنعمل نفس الحيله اللي عملناها مع العيلة اللي قبلهم (العيلة اللي قبلهم كانوا الampicillin
والamoxicillin اللي همه كانوا broad-spectrum وكانوا رائعين بس بيتكسروا بالbeta lactamase قولت ما انا ححطهم مع حاجة اسمها clavulanic acid هنعمل نفس القصة هنا).

هنجيب برضو الدواء اللي اسمو pipracillin ده اللي هوه احسن واحد فيهم، نضيفو مع حاجة اسمها tazobactam او Salbactam (نفس الأدوية اللي ضفناها مع ال amino penicillin) عشان نحميها من الbeta-lactamase.

حقنة الpipracillin المضاف اليها tazobactam موجودة تجارياً تحت عنوان ***tazocin*** وهتلاقي الvial فيها 2.5g وهتلاقي حقنة فيها 4.5g يعني في كده وفي كده، والحقن دي تبقى عارف انها expensive.

ولو اي ممتحن مسكهالك ف الشفوي ويقولك يدكتور بص كده على الدواء ده (TAZOCIN) يقولك اقرا كده التركيب، يقولك يفندم الvial containing الpipracillin مع الtazobactam،
هيقولك ليه حاطين الاتنين دول مع بعض⁉️ قولوا نفس القصة البسيطة دي اللي قولناها من شويه.

	PENICILLIN G	ANTI-STAPH PENICILLINS	EXTENDED SPECTRUM PENICILLINS	ANTI-PSEUDOMONAL PENICILLINS
		Cloxacillin Flucloxacillin Nafcillin	**Ampicillin Amoxicillin**	**Ticarcillin Azlocillin Pipracillin**
Spectrum	Gram +ve spp. and few Gram –ve *cocci* *T. pallidum*	*Staphylococci*	Gram +ve and Gram –ve spp. (except *Pseudomonas*)	*Pseudomonas* and Gram –ve spp.
β-lactamase susceptibility	Yes	No	Yes	Yes
			They are combined with **clavulanic acid or sulbactam** to cover β-lactamase producing bacteria.	

Dr. AM Fouda MD, PhD
Antimicrobial Drugs - 02 - Penicillin

therapeutic uses:

والله بص بقى.. انته شايف دلوقتي كده انه كان عندي four groups of penicillin وكل group كانت متميزة على قطاع من البكتيريا، تقريباً دلوقتي احنا ما سبناش نوع من البكتيريا الا وعملنالو نوع من الpenicillin يعني كان ما بيجيبش النوع الفلاني عملنالوا حاجة بتجيبها وبالتالي متشغلش بالك اوي.

يعني انته لو جبت كتاب المايكرو اللي عندك طلعت جميع انواع البكتيريا اللي تعرفها واللي ما تعرفهاش هقولك الpenicillin بيجيبها، يبقى ببساطة متقعدش تحفظ بقى، اي بكتيريا تجي على بالك على طول قولها الpenicillin هيجيبها.

1️⃣بيجيب الstreptococci وبالتالي هوه بيعالج الtonsilitis.
2️⃣بيجيب الpneumococci وبالتالي هوه بيعالج الpneumonia.
3️⃣بيجيب الgonococci وبالتالي هوه بيعالج الgonorrhea.
4️⃣بيجيب الtreponema pallidum وبالتالي هوه بيعالج الsyphilis.

5️⃣الpenicillin هوه المضاد الحيوي الوحيد ف العالم اللي ممكن تستخدمو for prophylaxis للوقاية من الأمراض المختلفة، ليه⁉️ لأن هوه الوحيد اللي كان فيه نوع اسمو long acting penicillin اللي هوه ***benzathin penicillin*** (الحقنة اللي فيها 1.2 MIU) اللي الأطفال بياخدوها مرة كل تلات او اربع اسابيع للوقاية من الrheumatic fever.

او اي طفل بيروح يكشف عند طبيب اطفال ويكتشف انه عندو structural heart disease او congenital heart disease وله اي حاجة من الحاجات الcongenital دي بننصح ان الطفل ده يفضل ماشي فترة طويلة على الLAP اللي هوه الحقنة طويلة المفعول دي (benzathin penicillin)...

لأن احنا بنخاف من الأطفال اللي عندهم something في ال heart يحصلوا حاجة اسمها infective endocarditis، كانوا زمان بيقولولنا ان اي حد عندو structural heart disease ممكن تجيه بكتيريا اسمها streptococcus varidance تطول المنطقة المصابة ف ال heart...

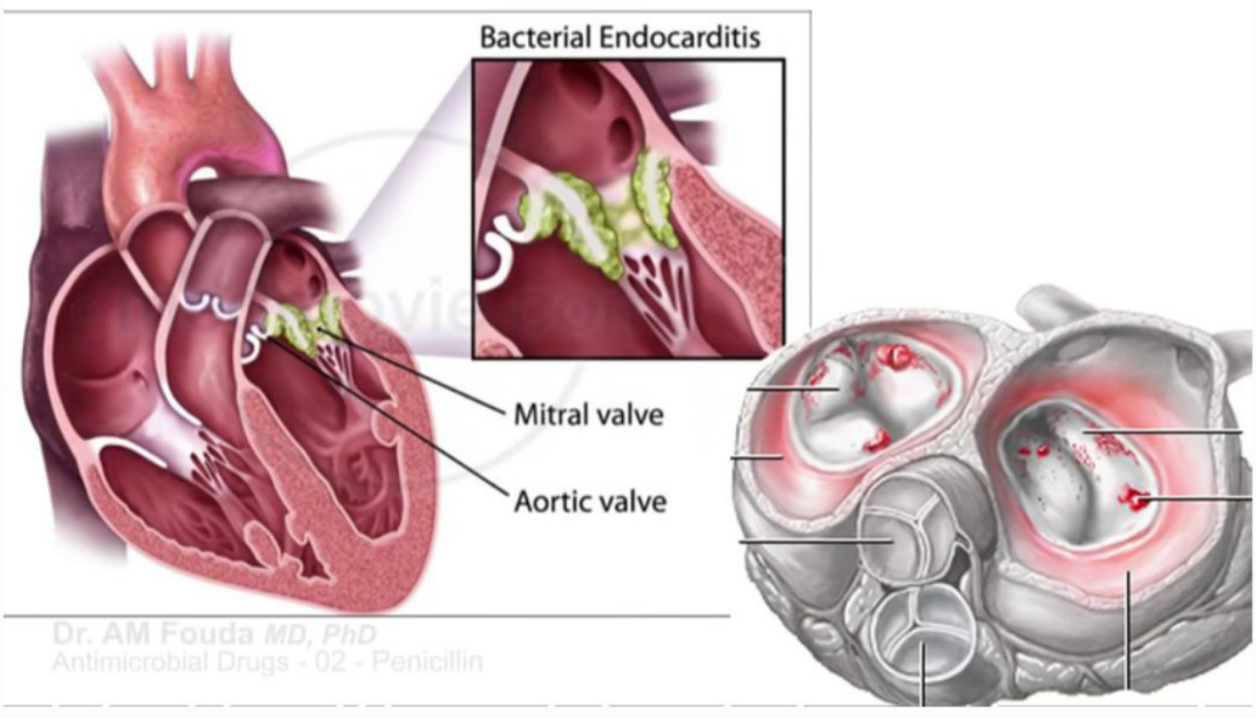
وتعملنا بقى vegetation و fever ومشاكل، ف احنا تعودنا ان اي احد عندو something في ال heart هيمشي على penicillin طويل المفعول (LAP👉benzathin penicillin) عشان ما يجيلوش كلمة infective endocarditis دي.

لدرجة ان احنا كنا بنوصي اي طفل عندو congenital heart disease او اي حاجة كده هيروح يعمل اسنانو عند طبيب الأسنان، أي dental extraction او dental work هيبقى bloody يعني هيبقى في حاجة زي الجراحة خلع سنة وله كده نقولوا خد penicillin قبل ما تروح للدكتور..

لأن احنا خايفين اثناء خلع السن ان البكتيريا اللي اسمها varidance دي لأنها بتبقى في ال oral cavity خايفين انها تدخل ال circulation وتعملك infective endocarditis، هذه التوصية فضلت موجودة ف العالم كله لحد قريب (لحد مثلاً 2015)..

آخر توصية ف 2015 في ال guideline العالمية قالت حكاية ال dental work دي مش مستاهلة انك تدي العيان prophylaxis

يعني حتى لو الطفل ده عندو SHD وهيروح يخلع سنانو او يعمل اي dental work لأ معدتش تقولوا خد الpenicillin طويل المفعول او أي penicillin لأ مش مطلوبة الحكاية دي، هوه آه يمشي على الpenicillin ال LAP طول عمرو عشان ما يجيلوش infective endocarditis لكن موضوع الاسنان تحديداً لأ مش لازم انك تعملوا prophylaxis قبل موضوع الاسنان ده.



⬜Adverse effects:

1️⃣hypersensitivity reactions:

حتى في المفهوم الشعبي يعني مش لازم تكون طبيب، حتى الناس العادية اول ما تقول قدامهم كلمة penicillin همه حافظين على طول ان الpenicillin مرتبط بكلمة حساسية دي، اولاً نسبة الحساسية دي كم في الpopulation⁉️

في 5-10% من الpopulation، يعني من كل 100 بني آدم ماشيين قدامك ف الشارع 5 او 10 منهم عندهم حساسية للpenicillin، طبعاً انته دلوقتي هتقولي ينهار ابيض!! من كل 100 عشرة يموتوا لو خدو penicillin!!😳

لأ انا مقولتش يموتوا لو خدو penicillin، انا بقولك 10% of the population have hypersensitivity لكن مش لازم يموتوا، هذه الhypersenstivity تتراوح من كلمة skin rash طفح بسيط جداً، وغالباً unnotted يعني تبقى حاجات خايبة خالص ومتلاحظهاش.

او انها توصل لكلمة ***anaphylactic shock***، ال anaphylactic shock دي اللي انته مقلق عليها، دي اللي ممكن تموت بني آدم بجد، طيب كم من الناس ممكن يموتوا من ال anaphylactic shock دي⁉️ دي بقى من 1 الى 10000 يعني من كل 10000 بني آدم واحد بس ممكن يموت من الحكاية دي، ف إذن متقلقش بقى.

الحساسية دي حضرتك هتحصل ايمتا بالضبط يعني وقت حدوثها ايمتا⁉️ يقولوا والله ما نعرف...

✅احياناً تبقى ***immediate*** يعني تحصل within 2 min من الadministration، ودي اللي انا بقلق منها دايماً، بنسميها ***type I hypersensitivity*** اللي اسمها anaphylactic shock.

تلاقي العيان لما ياخد حقنة الpenicillin خلال دقيقتين يوقع على الأرض ويجيلو bronchospasm و hypotension ولو ما تلحقش بadrenaline يموت.

✅واحياناً تبقى ***delayed*** بتوصل ل12 يوم، يعني ممكن عيان ياخد penicillin دلوقتي والحساسية تظهر عليه بعد 12 يوم، ودي بنسميها ***type III hypersensitivity*** اللي انته عارفها اللي اسمها immune complex reaction...

ده بقى الskin rash والangioedema والكلام ده، يعني تلاقي مثلاً العيان ياخد penicillin النهارده وبعد اسبوع يجيلو شوية edema في الface يجيلو skin rash وهكذا.

طيب سبب الحساسية ايه⁉️
يا ترى ايه اللي حصل⁉️

هقولك معلومة بسيطة جداً وهرجع لأول الفيديو، هقولك ال penicillin نفسو مش هوه المشكلة، عمر ال penicillin ما يبقى سبب المشكلة، ليه⁉️

لأن ال penicillin نفسو ف الأصل بيروح يمسك ف بروتين مش موجود ف جسمي أنا، ده موجود ف البكتيريا اللي هوه transpeptidase enzyme، انا جسمي مفيهوش receptor لل penicillin، ف من المفترض أن ال penicillin هوه نفسه ميعملش مشكلة.

انما المشكلة جايه منين بقى⁉️

من ال metabolic product بتاعتو، يعني لما يروح لل liver وال liver يكسرو، أهو نواتج الهدم وال metabolism هيه دي اللي هتعملنا hypersensitivity reaction، هنا هنوقف وقفة بقى لأن الكتب مختلفة حوالين النقطة دي...

دلوقتي انا وريتك ال common structure بتاعة ال penicillin قولتلك ان كل انواع ال penicillin فيها ال structure اللي هوه ال beta lactam وال R اللي هيه ال side chain، بص كده على السلايد دي (لاحظها اسفل البوست)...

السلايد دي بتوريلك اكتر من نوع من ال penicillin، انته ملاحظ ان كلهم فيهم ال common structure اللي هوه متضلل بالأخضر ده، وال beta lactam ثابتة فيهم كلهم، الجزء المتغير هوه ال R

اللي احنا شرحناها ف اول الكلام خالص ف التركيب، ف كل الادوية دي الاختلاف ف الR دي.

حضرتك في كتب بتقول ان سبب الحساسية هيه الbeta-lactam هيه دي اللي لما بتتكسر نواتج الهدم بتاعتها هيه دي سبب الحساسية، وفي مصادر تانية تقولنا لا يا اخوانا ده سبب الحساسية الR اللي هوه الجزء المرسوم بالأزرق ده هوه اللي بيعملنا الhypersenstivity، كل واحد له وجهة نظر وبيدافع عنها وعنده الدليل.

تعالوا يا اخوانا يا بتوع الbeta-lactam يلي بتقولوا ان الbeta-lactam هيه اللي عاملالنا المشكلة، ايه دليلكو⁉️

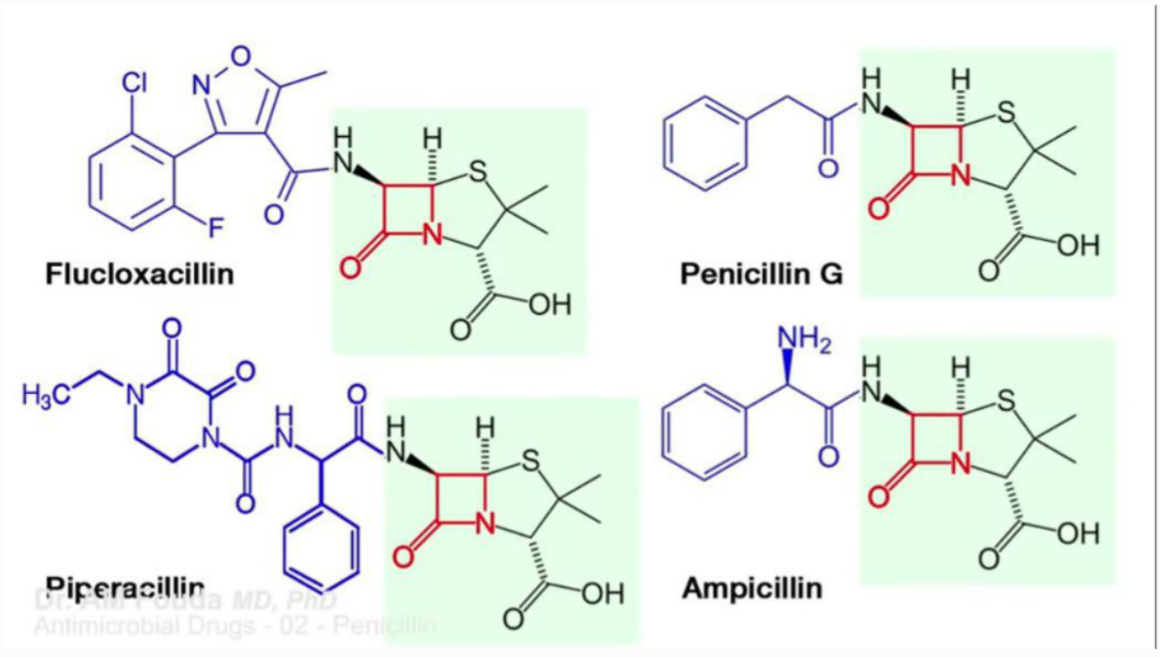
يقولك دليلي ان كل الأدوية اللي فيها beta-lactam كلها بتعمل hypersensitivity بنفس الحكاية، يعني الpenicillin الcephalosporin كل اللي فيه الbeta-lactam ممكن يعمل نفس المشكلة، اذاً هذا دليل قوي على ان الbeta-lactam هيه اللي عامله الhypersenstivity.

تعالوا يا اخوانا يا بتوع الR انتوا، انتوا اللي بتقولوا ان الradical دي هيه اللي عامله الحساسية ايه دليلكو⁉️

يقولك ان احنا اكتشفنا ان في بعض انواع الpenicillin ما بتعملش hypersensitivity، بعض انواع الpenicillin لما بنعدل في الR ده ونحط تركيب مختلف خالص حاجة تانية تقوم ما

تعملش hypersensitivity، يبقى القضية مش راجعة لل-beta lactam ده القضية metabolic product بتاعة ال Variable radical.

على اية حال الخلاف ده خليه للأبحاث العلمية متخليهوش ليك انته، انته راجل طبيب واقف ف المستشفى تتعامل مع العيانين، كل اللي مطلوب منك المعلومة البسيطة دي، ان ال hypersenstivity to penicillin it isn't related to penicillin molecule itself but it's related to metabolic product.



الحساسية دي بتبقى اكتر مع الinjectable form وله مع ال oral form⁉️

لأ منطقي تبقى اكتر لو خدت حقنة لأن الحقنه دي على الدم على طول، بس لو صادفت ان انته سعيد الحظ اللي هوه كان الواحد اللي من ضمن عشرة آلاف حصلك immediate hypersensitivity وهتموت فيها.

طيب آخر حاجة بقى..

هل الحساسية دي could be predicted⁉️
هل اقدر اتوقعها⁉️

الإجابة لأ، وكمان متقدرش تشخصها بعينك ومفيش اشطر دكتور بالدنيا يبص للعيان ويقول ده عندو حساسية وده معندوش ما تحصلش الحكاية دي، مش بس كده.. ده ممكن بني ادم مكانش عندو hypersensitivity لل penicillin من فترة...

يعني من سنة خد penicillin عادي جداً خد مرة ومرتين وتلاته محصلوش مشكلة ومع الوقت جسمو develop hypersensitivity يعني الموضوع مش مسألة ان الواحد مخلوق ب hypersensitivity والتاني مش مخلوق ب hypersensitivity لأ..

ده المسألة develop over time انا دلوقتي مش حساس لل penicillin مع الوقت جسمي بيبقى حساس لل penicillin ولو خدت ال penicillin يعملي مشكلة.

طيب هتقولي واتجنب المشكلة دي ازاي⁉️

عندنا مسألتين في غاية البساطه...

✅*History*:

والله ال بني آدم اللي يقولك يا دكتور انا عندي حساسية للpenicillin لأن انا لما آخد penicillin بيعملي مشاكل وهرش ف جسمي خلاص ابعد عنه بلاش penicillin، عندنا مليون مضاد حيوي تاني يعني الدنيا ما ضاقتش عالpenicillin ولا حتى على عيلة الbeta-lactam containing drugs.

✅مضطر للpenicillin يعني لأي غرض من الأغراض طيب اعمل skin test او hypersensitivity skin test بسيطة جداً، هات دراع العيان، تعال على الforarm بالقلم الجاف اعمل علامة وعلامة تانية زيها على دراعو وتعالا بالسرنجه بتاع الInsulin.

السرنجه دي كلها ملوتها 1ml يعني لما تملاها كده بتاخد 1ml، السرنجه دي متقسمه 100 شرطه صغيرة، الشرطه الصغيرة دي 10microliter، هات يسيدي اي نوع من الpenicillin ويستحب الbenzyl penicillin الأصلاني خالص اللي هوه بتاع fleming اللي هوه الpenicillin المائي واديها intradermal في الsuperfacial layer of the skin واعمل control.

ادي اي solution تاني مية مقطرة او اي حاجة عشان بس تبقى controlled، اقرا في خلال 20min يعني استنى تلت ساعة وشوف، هتلاقي مطرح شكة الابرة شوية hyperemia صغيرين، هتلاقيها في الtest & control في الاتنين، انما مين بقى اللي عندو حساسية⁉️

شوية الل10microliter اللي اتحقنوا دول عملوا severe reaction و edema، المنطقة الصغيرة دي ورمت وشكلها يخوفك، هوه ده بقى اللي تقلق منه ده اللي مياخدش penicillin، ده نقولوا حضرتك بقى كده عندك حساسية وحتى نقولوا اي مكان او اي مستشفى تروحه قولهم ان انته عندك حساسية لل penicillin عشان ميغلطوش ويدولك penicillin ويحصلك acute anaphylactic shock.

✅معظم انواع الpenicillin ممكن تعمل seizures عند بعض الناس، seizures يعني نوبات زي نوبات الصرع كده، مش كل الpenicillins بتعمل كده ومش ف كل الأحوال ومش ف كل الناس، انما ممكن تشوفها خصوصاً النوع اللي اسمو ***procaine penicillin***...

اللي هوه قولتلك جابوا الpenicillin بتاع fleming حطوا عليه procaine، بعض الناس كانوا بيحقنوا الprocaine penicillin ده intrathecally عشان يوصل الCSF اسرع، أهو الpenicillin

بقى خصوصاً الprocaine ده لو اتاخد بhigh dose و intrathecal هوه ده اللي مرتبط historically بموضوع الseizures لكن بشكل عام ممكن تتوقعها.

✅الpenicillin اللي اسمو Naficillin، الNaficillin اللي قولتلك عليه شويه انه متنفسن وهوه الوحيد اللي بيخرج عن طريق الbile اللي واخدلو route جانبي كده الNaficillin ده ممكن يعمل BM depression.

✅الmethicillin اللي كان من عيلة antistaph penicillin، الmethicillin ده معدناش نستخدمو خالص لسببين:

1️⃣البكتيريا اللي هيه staphylococci معادتش بتستجيب له وطلع فصيلة اسمها MRSA ف خلاص راحت عليه يعني.

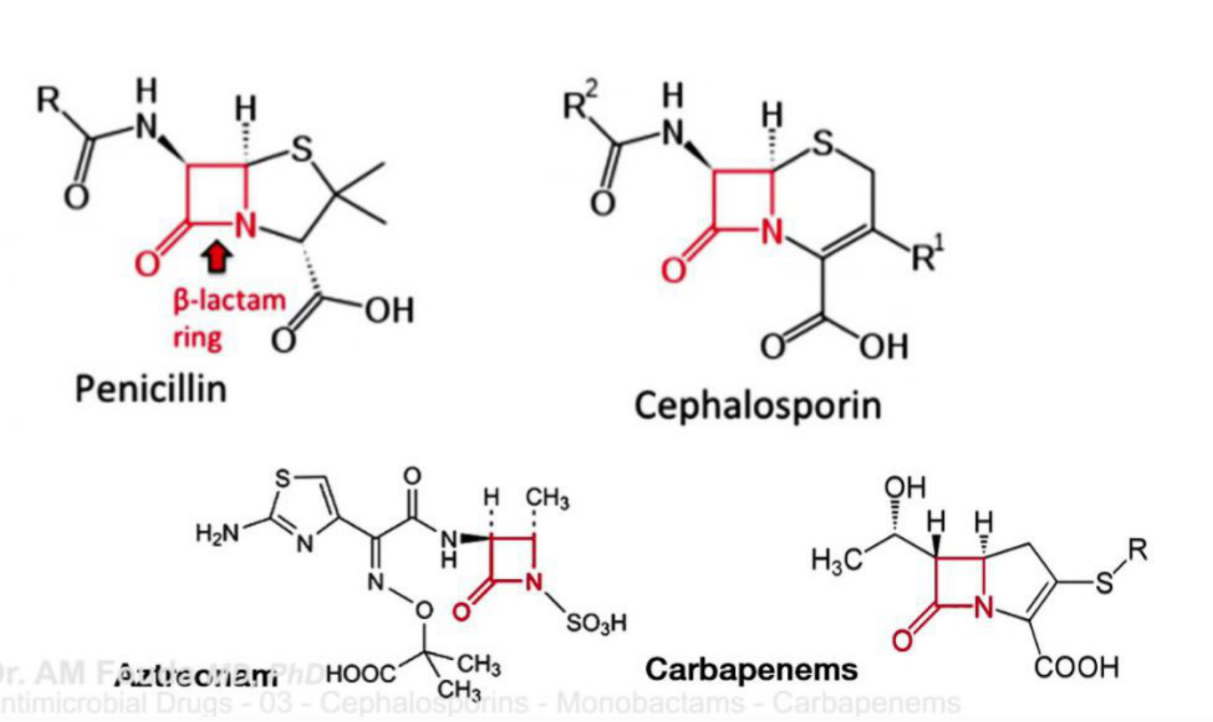
2️⃣الmethicillin نفسو كان بيعمل interstitial nephritis كان بيبوظ الkidney كان بيعمل كده حاجة زي ال nephrotic syndrome، ف السببين دول خلاص خلونا معدناش نجيب سيرتو ولا حد بيستخدموا خالص.

✅ال Coamoxiclav اللي جبتلك سيرتو من شويه افتكر الله يكرمك ان دي فيها clavulanic acid أهو الclavulanic acid ده hepatotoxic وممكن يضيع بعض الناس.

.. نهاية ألمحاضرة الثانية✅👏..

Cephalosporins (Lecture3):

زي ما انته شايف كده في الstructure أو ألرسم اللي قدامك ده، الpencillin على ألشمال وال Cephalosporins على اليمين، وتحت الAztreonam وبعدين عيلة الcarbapenem.



هتلاحظ ان المشترك فيهم جميعاً هيه الring اللي اسمها beta-lactam ring المرسومه بالأحمر دي، وطالما قولت ان ال-beta lactam ring موجودة في الأربع ميكانزمات، يبقى مؤكد الMechanism of action هيكون واحد فيهم كلهم، وكلهم هيشتغلوا على الcell wall..

يعني زي ما كان الpencillin شغال على الcell wall وكان bactericidal هيبقى برضو الcephalosporin بتاعة النهارده والaztreonam والmonobactam كلهم برضو beta-lactam containing ring وبرضو هيشتغلوا by inhibition cell wall وكلهم يبقالهم the same mechanism of action.

1️⃣Source & chemistry:

هيه الchemistry خلاص شفناها، يعني شفنا ان
الcephalosporin هيه beta-lactam containing drugs
وهيه قُريبه من الpencillin.

انما بالنسبة للsource هيه برضو طالعه من fungus شبيه
بالfungus اللي طلع منه الpencillin، لو انته فاكر 1928 كان
Alexander fleming اكتشف الpencillin من fungus كان
اسمو penicillum notatum أهو برضو ألcephalosporin
اكتشفت بعدها ب17 سنة يعني 1945 تقريباً، من نوع تاني من
الfungi لكن مش penicillum notatum، ميهمناش اسم
الfungus دلوقتي انما تعالا لل mechanism of action.

2️⃣mechanism of action:

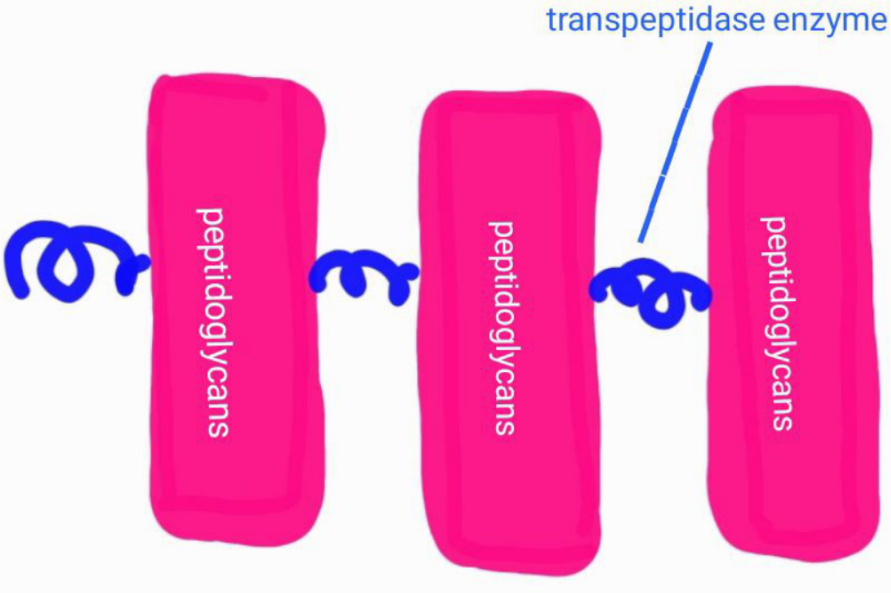
الcephalosporin بما انها فيها beta lactam ring اللي
حضرتك شفتها من شويه دي، ف هيه هتشتغل على الcell wall او
inhibit cell wall of the bacteria ازاي بقى⁉️

مش قولتلك ف الفيديو اللي فات ان اي دواء فيه ال beta lactam
ring دي بتروح تمسك فحاجه اسمها penicillin binding
protein (PBP) ايه هوه الPBP⁉️

انزيم اسمو transpeptidase enzyme وهذا الإنزيم موجود ف

البكتيريا بس، هفكرك لأنك بتكون ناسي، قولتلك ان بعض انواع البكتيريا بتجيب blocks كده من حاجة اسمها peptidoglycans وتجيب حاجة زي الرباط كده ما بين الpeptidoglycan دي وتربط كده تعمل زي سور الجنينه اسمها cell wall (لاحظه أسفل ألبوست) عشان تحمي نفسها.

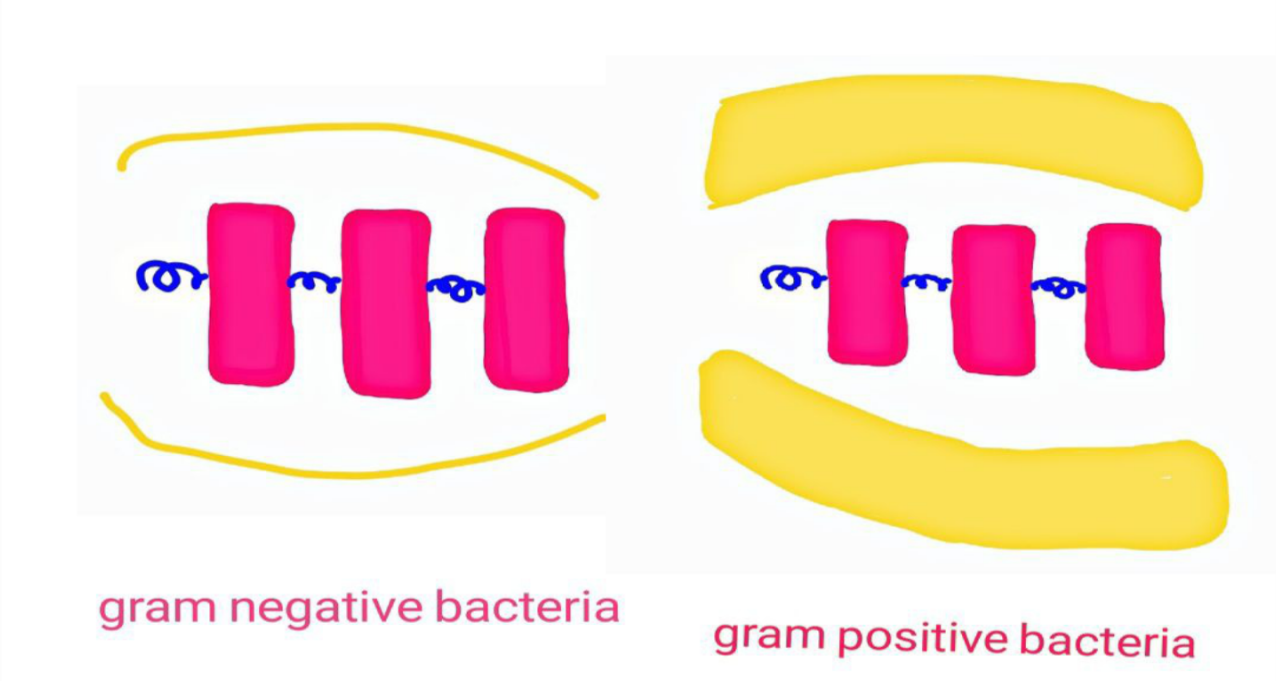
أهو الenzyme اللي بيربط الpeptidoglycan مع بعضها الانزيم ده اسمه transpeptidase enzyme وعملية التربيط للpeptidoglycan اسمها transpeptidation reaction، هذا الtranspeptidase enzyme احنا ساعات بنسميه PBP، يبقى اذن الcephalosporin هتشتغل زي الpencillin هتروح تربط ف الtranspeptidase enzyme ده وتعملوا inhibition.



المهم انته لما هتعمل كده هتعمل inhibition لل cell wall synthesis، ف البكتيريا مهتعرفش تصنع cell wall، لو انته بقى معلم وفاكر من ألفيديو اللي فات لو شفت فيديو الpencillin هقولك ان كل الأدوية اللي شغاله على cell wall بتبقى غالباً هتجيب اكتر ال gram positive ليه⁉️

لأن الgram positive bacteria هيه اللي فيها well developed cell wall بيبقى thick وبتعتمد عليه بنسبة 100% في ألحماية، اما الgram negative bacteria بيبقى ال cell wall بتاعها not well developed بيبقى very thin انما بتعتمد على حاجة اقوى، بيبقى تحتو cell membrane كده وده بيبقى خط ألدفاع الأقوى ف الgram negative bacteria.

يبقى نهايتو.. بما انك شغال على cell wall طالما حددت نفسك بكلمة cell wall يبقى انته شغال اكتر على كلمة ***gram positive***.



هفكرك برضو فحاجه ارجعك فيها للتاريخ بتاع الpenicillin، قولتلك ان fleming اول ما اكتشف نوع من الpenicillin كان شغال على الgram positive اكتر اللي هوه ال benzyl penicillin ثم مع الوقت قالوا الكلام ده مينفعش، فبدأو يعملوا modifications للpenicillin بحيث انه يبتدي يجيب ال gram negative هذا هو ما حدث بالضبط مع الcephalosporin.

اول نوع من الcephalosporin اكتشفوه كان بيجيب بس الgram positive مع الوقت قالوا مينفعش، زي ما عملنا في الpenicillin كده عايزين نعمل generation للcephalosporin بحيث انها تجيب الgram positive وكمان الgram negative.

برضو بما انك قولت beta lactam ring يبقى مؤكد الcephalosporin زيها زي الpencillin في كونها هتتكسر بحاجة اسمها beta lactamase enzyme، وقولتلك في الفيديو اللي فات ان بعض انواع البكتيريا بتطلع الانزيم ده وبتقدر تكسر الbeta lactam ring وهيه دي نقطة الضعف بتاعة الأدوية دي.

انما برضو هتلاحظ ان العلماء زي ما عملوا مع الpenicillin كل ما برضو هيعملوا generation من الcephalosporin هيخلوه شغال اكتر على الgram negative وبالمرة كمان ميتكسرش بال beta lactamase enzyme.

يبقى حضرتك في الMOA هتقولي تلات نقاط..

1️⃣ هتقولي Cephalosporins contain beta lactam ring, so they interact and inhibit transpeptidase enzyme and inhibit cell wall synthesis.

2️⃣ هتقولي there effect more on the gram positive bacteria because well developed cell wall.

3️⃣ هتقولي البكتيريا اللي بتطلع beta lactamase can destroy Cephalosporins, however newer generation of Cephalosporins can resistant to beta lactamase.

3️⃣pharmacokinetic:

✅Absorption:

هقولك كلمتين بس.. هقولك ان الcephalosporin معندناش مشكلة في الabsorption يعني الoral absorption مفيش مشكلة، بس تلاحظ حاجة، مش كل انواع الcephalosporin منها oral form، هتلاقي منها oral يعني كبسولات والبعض الآخر مفيش منه غير injection، عموماً ال Cephalosporins اللي هيه منها oral form مفيش مشكلة في الabsorption بس بشرط انها تتاخد برضو على معدة فاضيه زي الpenicillin كده بالضبط لأن الfood ممكن يؤثر على الabsorption.

✅blood brain barrier:

نيجي على الblood brain barrier (BBB).. افكرك بالpenicillin الأولاني خالص اللي اكتشفوا fleming اللي مكانش يعدي الBBB الا في وجود meningitis، أهو برضو ال Cephalosporins هتعمل نفس الحكاية كده.

الأجيال الأولى من الcephalosporin (ال first & second generation) مبيعدوش الBBB، يبتدي بقى من اول الجيل التالت والجيل الرابع يعدو الBBB ، يبقى كلمة BBB depend on generation.

✅excretion:

نيجي للexcretion.. الexcretion بشكل رئيسي renal زيه زي الpenicillin بالضبط، وفاكر كان في دواء بيمنع ال renal excretion of penicillin كان اسمو ***propenicid***، الpropenicid برضو نفس القصة لو اديته مع الcephalosporin هيمنع الrenal excretion ويخلي ال-half life تطول ويتجمع ف الدم وميخرجش.

هتلاحظ ان الexcretion يبقى renal & hepatic من الجيل التالت والرابع يعني ليه dual route of excretion، يعني من الكلام كده هتحس ان الcephalosporin مش كلها حاجة وحده مش كلها عيلة واحده...

هيه آه عيلة كبيرة اسمها Cephalosporins انما تنقسم الى generations، هيبقى كل generation له مواصفات مختلفة عن التاني، ده اللي بقى هيخلينا غصب عننا نروح نعمل جدول كبير ونحط فيه الاربعة generations بتاع الcephalosporin (لاحظ الجدول اسفل البوست).

	1ST GENERATION	2ND GENERATION	3RD GENERATION	4TH GENERATION
	Cephalexin Cephradine Cefadroxil	**Cefoxitin Cefuroxime Cefaclor**	**Cefotaxime Cefoperazone Ceftriaxone**	**Cefipime**
Spectrum	Mainly Gram +ve spp. and few Gram –ve bacilli	Maintain Gram +ve coverage and enhanced Gram –ve coverage	Excellent Gram –ve coverage (including *Pseudomonas*)	Wide Gram +ve and Gram –ve coverage including *Pseudomonas*
β-lactamase susceptibility	Yes	Yes	No	No
Penetration to CSF	No even in meningitis	No *(except cefuroxime)*	Yes *(except cefoperazone)*	Yes
Cross allergy with penicillin	High	Moderate	Low	Low
Elimination	Renal	Renal	Renal & biliary	Renal & biliary

Dr. AM Fouda M
Antimicrobial Drugs

احنا مبدئياً هناخد الجيل التالت ده مبدئياً مفيهاش كلام، التلاته دول تتحفظ اسمائهم..

🟡Third generation:

✅Cefotaxime
✅Cefoperazone
✅Ceftriaxone

دايماً يا شباب السؤال لما يجي السؤال يبقالوا 280 سنة يقولك اعمل comparison ما بين الجيل التالت والجيل الأول، ما بيجيش ابداً قارن بين جيل تاني وتالت ولا أول تاني، لأ هوه دايماً يجيب comparison between 1st & 3rd generation of Cephalosporins.

🔵***spectrum***:

✅1st generation:

الجيل الأولاني كان شبيه بالجيل الاول من الpenicillin، فكان بيجيب الgram positive بس او يعني هوه mainly على الgram positive و very few على الgram negative يعني لا تُذكر.

✅2nd generation:

الجيل التاني بدأ يجيب gram positive واكتر شويه من الgram negative وشويه قليلين من الanerobic bacteria يعني قليل حتى لو عايز تشطب عليها اشطب عليها.

✅3rd generation:

جيل التالت بقى بدأ يميل اكتر على الgram negative فبدأ يعكس يبقى، بدأ يجيب mainly الgram negative وشويه من

ال gram positive، يعني بص بقى بعد ما كنت بتقول الجيل الاول mainly على ال gram positive وشويه صغيرين على ال gram negative هتعكس هنا، وبالمرة هيجيب البكتيريا الرخمه اللي اسمها ***pseudomonus*** اللي بترخم معانا وبتعمل infection ويبقى علاجها صعب اوي.

✅4th generation:

الجيل الرابع بقى بيكنس، هيجيب gram negative وال gram positive وهيجيب ال pseudomonus وال anerobic bacteria.

🟣***Blood brain barrier(BBB):***

✅1st generation: لأ ميعديش

✅2nd generation:

لأ ميعديش ال BBB بإستثناء ال cefroxime.

✅3rd generation:

ايوه يعدي ما عدا ال cefoperazone.

✅4th generation: ايوه يعدي

🟠beta lactamase enzyme:

✅1st & 2nd generation:

همه sensitive بيتكسرو بالbeta lactamase وان كان الجيل التاني اقوى شويه بيتحمل الbeta lactamase.

✅3rd & 4th generation:

همه resistant للbeta lactamase.

⚪***cross allergy with penicillin:***

يعني بما ان فيهم beta lactam ring يا ترى هيعملوا حساسية زي الpenicillin وله لأ⁉️

✅1st & 2nd generation:

الجيل الاول والتاني بيحصل cross allergy يعني العيان اللي عندو حساسية للpenicillin اتوقع الجيل الاول والتاني من الcephalosporin بيعملوا نفس الحساسية.

✅3rd & 4th generation:

الحساسية هتقل مبقولش هتختفي انما هتقل مع الجيل التالت والرابع لأن الجيل التالت والرابع الstructure بتاعتهم highly modified متغير كتير جداً، فإذا كان عيان عندو حساسية للpenicillin ايوه جيل اول وتاني بيبقى عرضة انه تحصلوا نفس الحساسية لأن الstructure عبارة عن beta lactam وحاجة صغيرة كده (شبه الpenicillin) انما الجيل التالت والرابع الstructure كده بيبقى معقد وبيتغير كتير ف ما بتحصلش الحساسية دي.

🔴***excretion***:

✅1st & 2nd generation:

الexcretion بتاع الجيل الاولاني والتاني mainly renal.

✅3rd & 4th generation:

الexcretion بيبقى renal وكمان biliary، يعني مثلاً الcefoperazone ده غالباً بيخرج biliary بس.

ف ممكن توقع ف الشفوي والدكتور يقولك.. عيان عندو مثلاً septicemia وعايزين له antibiotic ويكون safe مفيهوش

مشكلة ميعملش حاجة ف الkidney (العيان مثلاً عنده renal failure)، قولوا طالما عندو renal failure وانته خايف اكتبلوا جيل تالت او رابع من الcephalosporin.

🟢***formulation***:

✅1st & 2nd generation:

الجيل الاول والتاني منهم oral ومنهم injection.

✅3rd & 4th generation:

الجيل التالت والرابع مفيش منهم oral غالباً يبقوا parentral، يعني مفيش حبوب اسمها Cefotaxime مثلاً او Cefoperazone، غالباً همه injection.

4️⃣therapeutic uses:

ممكن تتكلم زي ما قولنا في الpenicillin زمان، في الpenicillin علمتك انك لما تيجي للtherapeutic uses اما انك تعد الuses بأسماء البكتيريا يعني البكتيريا الفلانيه والفلانيه sensitive للدواء، او تستبدل اسم البكتيريا بdiseases، تعالا بقى في الcephalosporin بدال ما نقول اسماء البكتيريا نقول اسماء الdiseases اللي ممكن الcephalosporin تشتغل عليها او تعالجها يعني.

هنلخصها فكلمة ***MOST Urgent*** ...

زي ما انته شايف كده الcephalosporin ال generations المختلفة وخصوصاً الجيل التالت والرابع كانوا بيجيبوا معظم الgram positive والgram negative والanerobic والpseudomonus مش هيسيبوا حاجه يعني.

لو حد سألك الcephalosporin بتستخدم ف انهي امراض يدكتور⁉️ قولوا في الMOST urgent diseases، وتبقى عددلو الامراض بالشكل ده👇🏻..

✅M : meningitis

يبقى الcephalosporin هتعالج ال meningitis، طبعاً هيقولك أنهي جيل هيعالج ال meningitis⁉️

هتقولو ما انا لسا قايلك حالاً ان الجيل الاول والتاني مبيعدوش الBBB يبقى لو انته عايز تعالج meningitis بجد يبقى انته عليك بالجيل التالت والرابع، مش بس لكونهم بيعدو الBBB، انما لكون الmeningitis بتحصل غالباً ب gram negative bacteria اللي هيه ال meningococci، طيب ما انته عارف ان الجيل التالت والرابع كان ليهم enhanced effect على ال gram negative.

✅O : osteomyelitis (التهاب العظم والنقي)

✅S : skin infection

✅T : typhoid fever (الحمى ألتيفوئيديه)

✅U : urinary tract infections

ولأن الUTIs غالباً برضو بتحصل بال ***E.coli*** فهيه الE.coli تبقى gram negative فيبقى الأفضل للUTIs انك تستخدم الجيل التالت والرابع من الcephalosporin اللي همه ليهم شغل على الgram negative.

✅R : respiratory tract infections

✅G : gonorrhea

✅E : ENT (ear, nose and throat infection)

اي واحد عندو التهاب ف الجيوب الأنفية وله التهاب ف اللوز ممكن ياخذ اي عيلة من الcephalosporin.

✅N : intestinal infection

✅T : topical

يعني ممكن تستخدم كريمات او نقاط عين او بيسموها ear drops من الcephalosporin، وهطمنك واقولك ان احنا نادراً ما بنسأل طالب ف امتحان written ونقولو قولنا استخدامات مضاد حيوي الا اذا كان المضاد الحيوي highly specific لأن غالباً انته لو قولت اي نوع من البكتيريا غالباً ما هتكون ان المضاد الحيوي هيجيبها فهتطلع صح، انما هنا في الcephalosporin ركز على كلمة ***MOST Urgent*** والأمراض اللي احنا قولناها دي.

5️⃣Adverse effect:

نعمل برضو كلمة تفكرنا بالadverse effect بتاعة الcephalosporin، احفظ الجملة دي هتعرفك على ال adverse effect...

"ALL nephrotoxin dislike prothrombin"

✅ALL: allergy

تفكرك بكلمة allergy، يبقى الcephalosporin اول side effects ليها كلمة allergy، على طول الممتحن يقولك ليه⁉️

الإجابة جاهزة عشان يدكتور هيه containing beta lactam ring، ففي 10% من الناس اللي عندهم حساسية للpenicillin همه كمان they cross allergy with Cephalosporins، ف

العيانين بشكل عام لما يجيك حد للعيادة حساس للpenicillin ما تستبدلش الpenicillin ب Cephalosporins ...

وان كان الcephalosporin الجديدة اللي هيه جيل third & fourth مش copied انما من باب الإحتياط يفضل اي patient عنده allergy للpenicillin ابعد عن الcephalosporin.

✅nephrotoxin: nephrotoxicity

افتكر ان ده بقى فرق مهم ما بين ال penicillin & Cephalosporins، عيلة الpenicillin مكانوش بيأذو الكلى انما الcephalosporin بعضهم nephrotoxic خصوصاً الجيل الأول ممكن يعمل nephrotoxicity ويزود الcreatinine انما جيل تالت ورابع لأ (كلمة nephrotoxicity خاصة أكتر بالجيل الأولاني).

✅Dislike: disulfiram like reaction

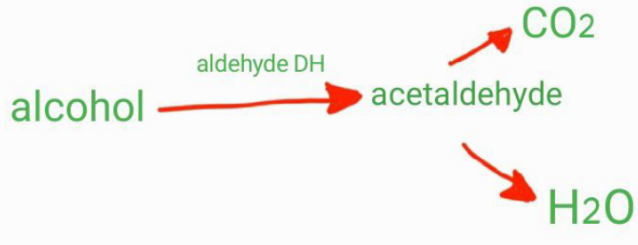
الdisulfiram ده كان دواء بيستخدموه الناس اللي بيشربو خمور عشان تكرههم ف شرب الخمره يعني كانت وظيفته كده، أزاي⁉️

لما حضرتك تشرب ويسكي (عياذاً بالله) الكحول يتحول فجسمك الى حاجة اسمها acetaldehyde، ثم الacetaldehyde ده بإنزيم اسمو aldehyde dehydrogenase بيتأكسد الى CO2 و H2O يبقى ده المسار الطبيعي لأي بني آدم بيشرب كحول أو خمره.

الDisulfiram ده كان بيعمل inhibition للإنزيم اللي اسمو aldehyde dehydrogenase النتيجة ان حضرتك تشرب الويسكي فيتحول الكحول فجسمك الى acetaldehyde وال acetaldehyde بقى يتجمع ف الدم وميتأكسدش لCO2 وميه، ولما الacetaldehyde يتجمع ف الدم يخلي مزاجك وحش ويخليك يجيلك Nausea & vomiting آدي كانت وظيفة الdisulfiram.

وجد بقى ان اي دواء ف الدنيا له القدرة على انه inhibit الaldehyde dehydrogenase وبالتالي يمنع تحول الacetaldehyde لCO2 وميه نقول ان الدواء ده له disulfiram like reaction فبيعمل المشكلة دي مع اللي بيشربوا الكحول.

يعني لما يجيلك واحد خمورجي للعيادة وانته عارف انه خمورجي وانته عايز تجاملو عايز تعمل فيه خدمة لوجه الله وتخليه يكره الويسكي اديلو اي نوع من الcephalosporin يقوم عامل الحركة دي من غير ما ياخد بالو، هيتجمع الacetaldehyde ف الدم ومزاجو وحش ويجيلو Nausea & vomiting.



✅prothrombin: clotting factor II

وجد ان بعض انواع الcephalosporin خصوصاً الجيل التالت بتعمل inhibition للprothrombin يعني تخلي factor II في الLiver ميتصنعش وبالتالي تعمل bleeding tendency، ازاي بقى⁉️

الliver لما بيجي يصنع clotting factor اللي همه ال clotting factor 1972 اللي هوه factor II او الprothrombin بمساعدة vitamin K، الvitamin K بيدخل ف التفاعل ده بصورة reduced يعني active ويدخل مضروب علقه من الناحية التانية بيسموه vitamin K epoxide (الepoxide يعني متأكسد وخسران).

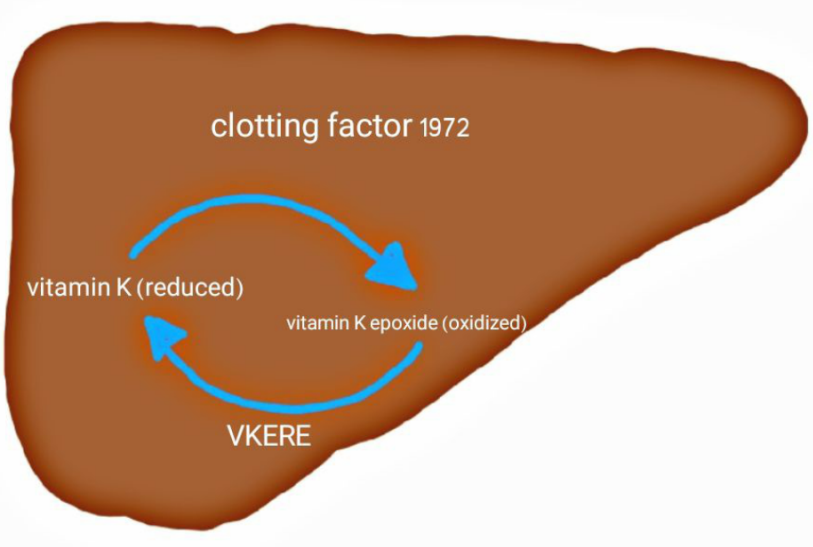
يعني vitamin K بيدخل الliver مضحي بنفسو عشان الliver يصنع 1972، ربنا عشان ما يخلي الvitamin K اللي ف جسمك كله يبوظ عليك بالشكل ده يقوم يعمل انزيم كده يرجع vitamin K ويصلحه يقولو معليش ويرجع الoxidized form البايظه دي يعملها activation تاني ويرجعها للreduced form، الانزيم ده اسمو vitamin K epoxide reductase enzyme (VKERE).

لو بفرض ان دواء راح لطش الانزيم ده (VKERE) اللي هيحصل ان vitamin K هيدخل الliver ف التفاعل ده ويتأكسد وميرجعش تاني، تكون النتيجة ايه⁉️

ان الliver عمال يستهلك vitamin K اللي فجسمك كله عشان يصنع clotting factor لحد ما vitamin K اللي فجسمك يخلص وكله يتحول لل oxidized form، والانزيم اللي بيحول اتضرب، فالliver يقولك آسفين معدناش قادرين نصنع clotting factor.

وجد ان بعض انواع الcephalosporin اللي هوه الجيل التالت بتروح تضرب الانزيم اللي اسمو (VKERE) فبتعمل المشكلة دي، تخلي الliver can't synthesized 1972 وهيبان قوي يعني مين اكتر واحد هيعيط ف الخناقه دي (ال prothrombin) اللي هوه factor II تلاقيه اكتر واحد هيتأثر ف الحكاية دي فيحصل👈

Hypoprothrombinemia



طالما انك بتقول antibiotic و broad-spectrum و bactericidal يبقى غالباً لو اتبلع oral هيموت البكتيريا flora اللي ف الintestine يقوم عامل حاجة اسمها👈
superinfection (clostridium difficile colitis) ايه بقى اللي بيحصل⁉️

الintestine زي ما انته شايف كده عايش فيها آلاف الأنواع من البكتيريا اللي بنسميها flora، بعض انواع الflora دي harmful وبعضها harmless، ال آلاف من الflora دي متعايشه مع بعضها في الintestine بدون اي مشاكل في الnormal condition...

انما حضرتك لما تيجي تديني دواء زي الcephalosporin او غيره من الحاجات اللي لها broad spectrum effects النتيجة انك هتموت البكتيريا الطيبة اللي هيه هتتأثر اووووي (البكتيريا النافعة) وهتسيبلي البكتيريا اللي هيه virulent اللي هيه زي ال clostridium difficile.

ال Cl. Difficile دي anaerobic bacteria ما بتتأثرش بال Cephalosporins، هيه normal كانت موجوده بس بكميات قليلة ف إنته مش حاسس بيها، انما once انك موت ألبكتيريا الطيبة اللي ف الintestine فيقوم الملعب يفضى للCl. Difficile ويبتدي عددها يزيد وتطلع toxins والtoxins بتعمل superficial necrosis للmucosa بتاعة الintestine...

النتيجة ان الانسان بيجيلو abdominal pain و diarrhea و

ممكن الإنسان fatal وممكن الحكاية دي لو متعالجتش تبقى colic
Cl. او ال adverse effectيروح فيها، زي ما قولتلك هذا ال
antibiotic انما اكتر antibioticsبتحصل مع غالبية ال Difficile
..🤞 متهم بإحداثها ومرتبطه فيه هي عيلة ال ***Cephalosporins***

يعني لو جالك ***MCQ***..

Which of the following of antibiotic is famous for causing Superinfection (Cl. Difficile)⁉️

اختار على طول عيلة الcephalosporin، رغم ان في الاختيارات برضو هيحطلك حاجات بتعمل انما المشهور اكتر بالقصة دي هوه الcephalosporin.

صورة لعيان أخد Cephalosporins وصار عندو
pseudomembraneous colitis او Cl. Difficile او
superinfection

واللي حضرتك شايفه الmembrane الأصفر ده هوه اللي toxin عملتو (الtoxin اللي طلعتو ال Cl. Difficile)

طيب والحل لو حصلت!! لو عيان اخد antibiotic وحصلو diarrhea على طول هتوقف الantibiotics فوراً متعالجش بقى، طيب والحل⁉️

ادي بقى بسرعة دواء اسمه metronidazole لأن ده بيجيب الanaerobic bacteria اللي هيه ال Cl. Difficile، ادي بقى metronidazole ومتقولش parentral المشكلة عندك local ف الintestine، يبقى metronidazole (orally) كل 6hr.

ما نفعش الmetronidazole ندي الvancomycin، ان شاءالله في فيديوهات قادمة اكلمك بالتفصيل عن ال metronidazole & vancomycin.

الخلاصة💭..

For superinfection ***(Cl. Difficile)***:

✅1st choice: metronidazole
✅2nd choice: vancomycin

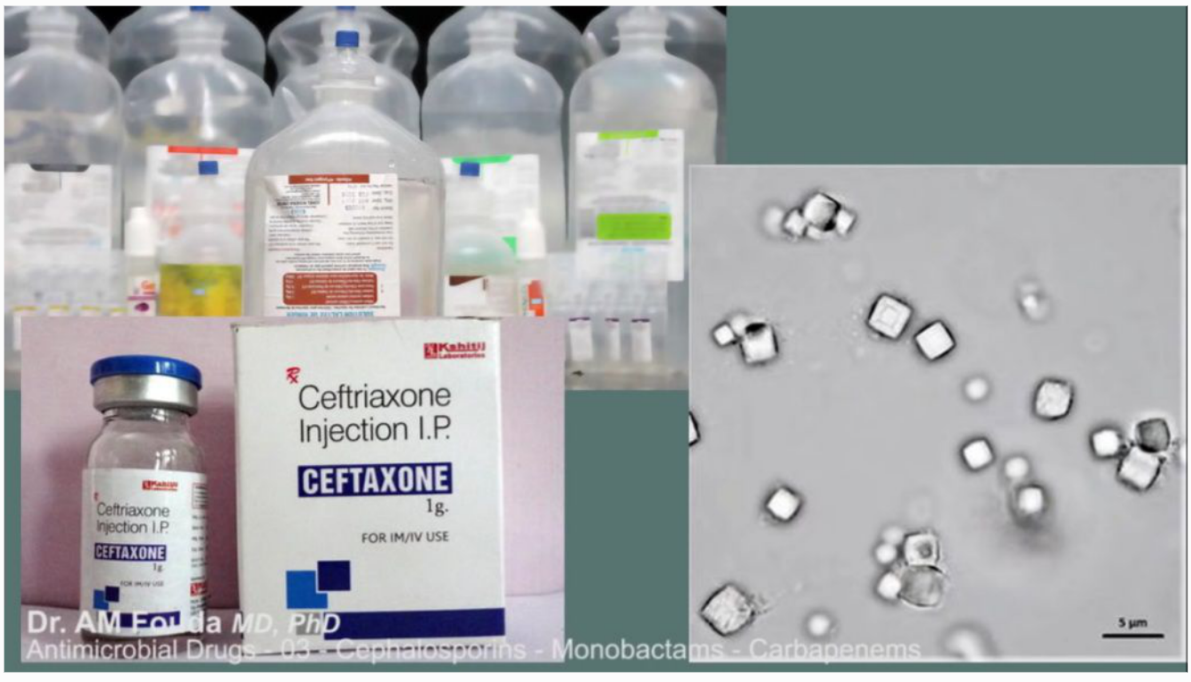
وفي الحالتين orally..

6️⃣drug interactions:

1️⃣Ceftriaxone + Ringer solution:

الceftriaxone بتاع الجيل التالت ده لقوا انه بيعمل مشكلة مع الfluids اللي containing calcium، مين اشهر fluid containing Ca⁉️

الRinger، ان شاء الله لما تطلع جراح كتير اوي من العيانين ف المستشفى بنعلق لهم اما normal saline او الRinger ده، الRinger معروف ان فيه من ضمن الconstituous الcalcium، ف الceftriaxone لما يجتمع مع أل calcium ف أي مكان بيعمل microcrystaline precipitate، بيعمل زي الparticles اللي شايفها على اليمين دي.



الprecipitates دي بقى ممكن تتجمع ف الlung وتتجمع ف الkidney وتعملنا مشاكل خصوصاً في الneonates، يبقى اول interaction انك ممنوع تحط حقنة ال Ceftriaxone في المحلول اللي فيه Ringer لأنه هيعمل المشكلة الmicroprecipitation زي ما قولتلك.

اومال يبقى الحل ايه⁉️

انته عايز تدي Ceftriaxone تحطو ف محلول ميبقاش ringer بقى، يبقى اما glucose 5% او normal saline.

طيب افرض العيان كده وله كده ماشي على Ringer، يبقى حضرتك بلاش Ceftriaxone خالص لأن حتى ممكن يعمل هذا التداخل in-vivo مش لازم يعملو في المحلول يعني، ممكن العيان واخد Ringer وانته تديلو Ceftriaxone IV في ناحية تانيه انما يدخلو الجسم ويعملو interaction جوا الجسم (in-vivo)، والصح

انك تفصل بينهم 48hr ده انته لو مضطر تاخدهم الاتنين.

2️⃣disulfiram like reaction (مثل ما شرحناه قبل شويه)

آخر حاجة سؤال صعب قولتلك ممكن ألممتحن يصطادك فيه، يقولك قولي فروقات ما بين ال Cefoperazone & Ceftriaxone (3rd gen.)⁉️

1️⃣Half-life:

الcefoperazone ده يقعد فجسمك 12hr انما الceftriaxone يقعد 24hr، يعني لو حضرتك عايز تكتب Cefoperazone للعيان يبقى حقنة صباحاً ومساءاً، انما ده (Ceftriaxone) حقنة مرة وحده ف اليوم لأن الhalf-life بتاعو أطول.

2️⃣BBB:

وانا بشرح وبحط الجدول من شويه قولتلك ان كل انواع الجيل التالت بتعدي الBBB ما عدا الموجوس ده (Cefoperazone) ما بيعديش الBBB ومتقدرش تعالج بيه meningitis، انما ده (Ceftriaxone) يعدي وتقدر تعالج بيه meningitis.

3️⃣Hypoprothrombinemia:

اللي هوه حكاية الcephalosporin اما بتضرب الانزيم اللي اسمو

clottingوتقلل صناعة ال vitamin k epoxide reductase factor 1972، مين اكتر واحد بيعمل الحكاية دي⁉️

الموجوس ده (Cefoperazone)، اما الceftriaxone لحد دلوقتي مشفناهوش انه عمل Hypoprothrombinemia.

4️⃣Calcium interaction:

موضوع الكالسيوم اللي انا لسا حاكيلك عنه، مين اللي بيعمل interaction مع الcalcium و microcrystaline ppt في ال lung & kidney المرة دي ال(Ceftriaxone)، أما ده (Cefoperazone) ما بيعملهاش.

خلصنا الcephalosporin ✅✅✅🤞

دلوقتي هنتكلم على عيلتين همه:

✅monobactam
✅carbapenems

العيلتين دول احنا بنشرحهم بعد الcephalosporin في سطور بسيطة كده لأنه همه برضو الإتنين contain beta lactam ring وشغالين زي الpenicillin والcephalosporins.

🟥Monobactam:

أشهر دواء في العيله دي هوه ال (***Aztreonam***)، هتقولي ان الAztreonam بيحتوي على الbeta lactam ring اللي انته عارفها وبالتالي it has the same mechanism of Cephalosporins and penicillin.

هتقولي انه مبيتكسرش بالbeta lactamase..

👉Although it contain beta lactam ring but it highly resistant to beta lactamase enzyme.

الدواء ده (***Aztreonam***) جبار على ال gram negative bacteria لعبتو الgram negative، انا قولتلك ان الpenicillin الأولاني خالص والcephalosporin اللي هوه الجيل الاول والتاني كان معظمهم على الgram positive وكل شويه العلماء يحاولو يطورو بحيث نقدر نجيب الgram negative، أهو الAztreonam لعبتو الgram negative.

الAztreonam مفيش بينه وبين الpenicillin حكاية ال cross allergy، يعني ممكن عيان عنده حساسية للpenicillin لكن ميبقاش عنده حساسيه للAztreonam لأن الstructure بتاع الAztreonam هوه greatly modified، ايوا هوه فيه beta lactam لكن الside chain الموجوده مغطيه عليها وكأنها مش الجزء الرئيسي في الدواء.

🟩Carbapenems:

أدوية ألعيلة دي غالية جداً ومستخبيه مبنحبش نكتبها للناس عمال على بطال وهقولك ليه، همه داويين في عيلة الcarbapenems:

✅meropenem
✅imipenem

عيلة الcarbapenems زيها زي الpencillin نفس القصة they

وبالتالي يبقى برضو نفس القصة ونفس contain beta lactam كل حاجة، اومال ايه اللي يميزهم⁉️

اللي يميزهم ان همه highly resistant to beta lactamase انما المرة دي بيجيبوا الgram negative & positive enzyme والanerobic، تقريبا بيجيبوا معظم انواع البكتيريا الpathogenic اللي انته تعرفها.

عشان كده الأطباء في العالم بيقولوا وفرو الادوية دي للعيان ال مستاهلها اوي متكتبوهاش عمال على بطال، ليه⁉️ عشان البكتيريا متاخدش منها resistant، لأن العالم كله مهووس بكلمة bacterial resistant، كل يوم بنكتشف ان في bacteria بتاخد resistance من مضادات حيوية كنا بنعتقد انها قوية جداً.

نهاية المحاضرة الثالثة 👍✅✅

Glycopeptide antibiotics (Lecture4️⃣):

🟥History:

✅Vancomycin
✅Teicoplanin

الدواء ده طالع من بكتيريا معينة ميهمناش اسمها،
الvancomycin ده بداية اكتشافه سنة 1953 بدأ إستخدامه سنة 1954، ثم مضى تلاتين سنة اكتشفوا اخوه الTeicoplanin، هذا الTeicoplanin رغم انه افضل من الvancomycin في المواصفات واقل منه في الtoxicity الا ان ذكره مبيجيش كتير ف الامتحانات ومحدش يسأل فيه كتير.

انما الأسئلة تجي دايماً على الvancomycin على اعتبار ان هوه ال ***Prototype***، الprototype يعني ايه⁉️ يعني الأب الروحي للعيله، العيلة اسمها glycopeptide انما الأب الروحي للعيلة وأشهر واحد فيها هوه الvancomycin.

🟦chemistry:

بص معايا كده على الصورة اللي انته شايفها (لاحظ الصورة اسفل البوست) أديني راسملك ألvancomycin أو جايبلك صورته على ألشمال وعلى اليمين فوق كده آدا الpenicillin وتحته الcephalosporin، ليه انا جايبلك ألصورة دي⁉️

علشان اوضحلك حاجتين هيفسرولنا حاجات كتير جداً في اللي جاي ده، بص على structure الvancomycin وعلى الpenicillin والcephalosporin وقارن ال molecular weight...

✅Vancomycin (1450Da)
✅penicillin (330Da)
✅Cephalosporins (350Da)

ده معناه ايه⁉️

لازم الفت نظرك لحاجتين مهمين جداً، الحاجة الاولانية ان مفيش ممتحن في العالم لا شفوي ولا written هيسألك في ده، انما هوه هيسألك في حاجة تانية ليها علاقة باللي انا هقوله ده، ايه هيه⁉️

هيرجع بيك لشابتر الgeneral ويقولك يدكتور انا عشان اصنع دواء وده الدواء اديه للعيان ويمتص oral ويقدر ينتشر في الأنسجة (يروح الى الBBB والى الplacenta) ايه المواصفات بتاعتو⁉️

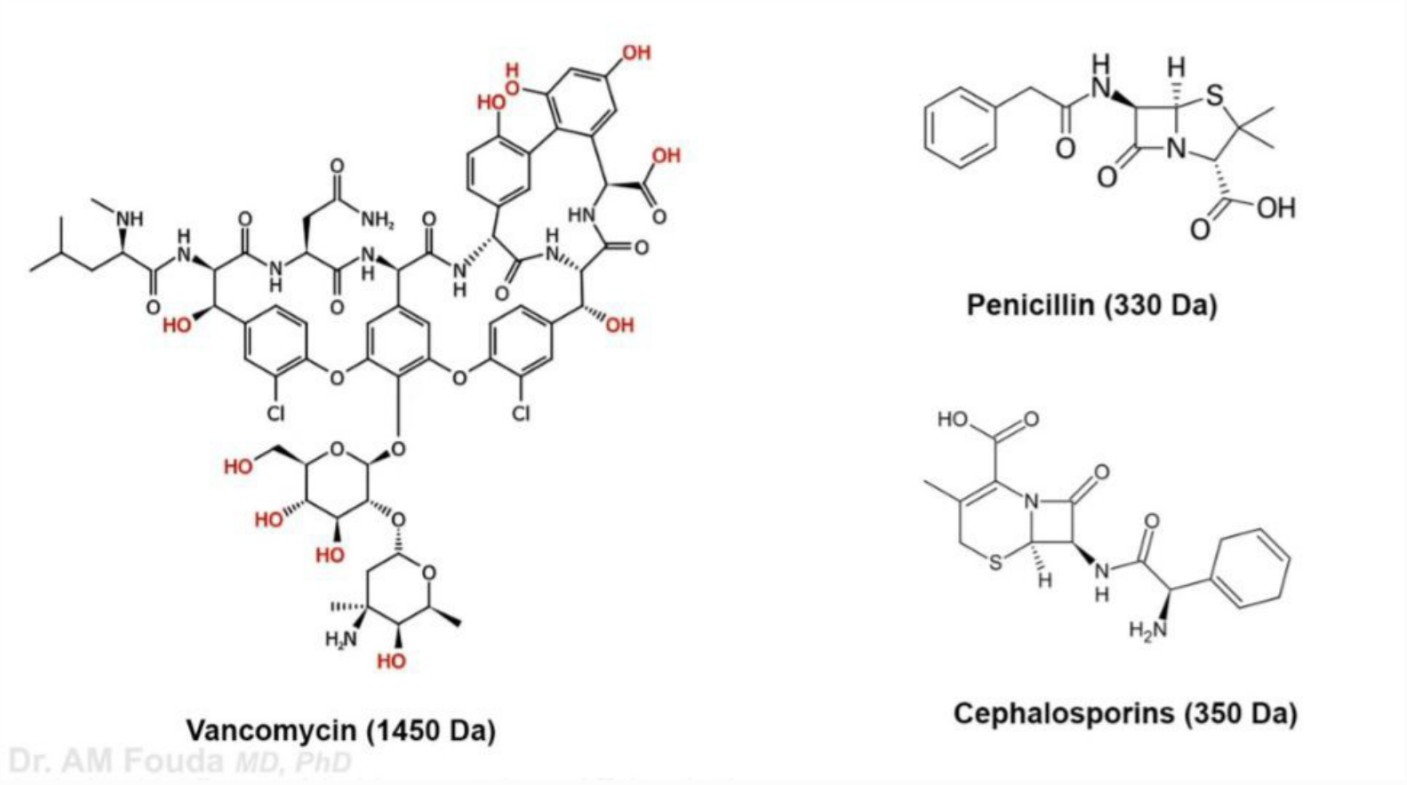
هتقولوا من ضمن المواصفات ان الM.wt اللي يخلي الدواء ideal ويمتص وينتشر يتراوح ما بين (350Da-500) ده الM.wt بتاع اغلب الأدوية يا شباب، عشان كده انا موريلك الM.wt ف الصورة.

ولو انته رجعت لغالبية الأدوية هتلاقي الM.wt بتاعها يتراوح (500Da-300) ده لو كان الدواء متصمم to be absorbed orally، انما دواء تاني زي الinsulin هتلاقي الM.wt بتاعو اكتر من كده يبقى مش هيشتغل oral خالص لازم يتاخد parentral.

انا موريلك الصورة دي (لاحظ الصورة👇) عشان تعرف ان الvancomycin الM.wt بتاعه ده مش بس تخطى ال500Da ده 1450Da يعني جريمة انك تقول ان الدواء ده هيتاخد orally او انه هيعدي الBBB او انه هينتشر في الجسم بسهولة لأ ده يبقى صعب جداً.

من الرسم برضو عايزك تلاحظ اللي انا عاملو باللون البرتقالي ده اللي هوه الHydroxyl group برضو هفكرك احنا مش غاويين الكيمياء اوي لكن الHydroxyl group دي عدها معايا كده هتلاقيهم 10-OH group ده معناه ايه يا شباب⁉️

الناس اللي همه غاويين medicinal chemistry بيقولك يا شباب انه كل ما يزداد الOH-group المجموعة دي water soluble مهياش lipid يبقى كل ما تشوف molecule معبى OH حواليه يبقى هذا الmolecule هوه water soluble وليس lipid soluble وده تاني سبب هيخلي الvancomycin ميمتصش orally.



🟨Pharmacokinetic (Vancomycin):

✅Absorption: Vancomycin never absorbed orally.

✅distribution:

ميعديش الBBB، طيب والtissue fluids⁉️ والله ما يروحش، طيب ممتحن يقولك واحد عندو deep infection او hidden infection كده حته بعيدة ف الجسم، إياك تقول Vancomycin لأن ألvancomycin بالشكل اللي انته شفتو ده مش هيدخل الtissues بعمق لأنه مش هيقدر ينتشر.

✅metabolism & Excretion:

معندناش عليهم ملاحظات اوي، الmetabolism بتاعو في الliver والexcretion هوه renal، حتى نقول للناس اللي عندهم renal impairment لأن الmolecule بتاع الvancomycin بيدوب في الميه يبقى هوه بيعتمد على الkidney اكتر في الexcretion بتاعو.

وبالتالي يقولك الناس اللي عندهم renal impairment نحاسب عليهم بالvancomycin نعمل معاينه كده ونشوف الDose بتاعهم على حسب الcreatinine clearance (Clcr).

🟦mechanism of action:

قولتلك من البداية في بداية الفيديو ان الvancomycin هوه تالت دواء من الclass اللي شغاله على الcell wall synthesis، بالمناسبة احنا معندناش cell wall كلمة cell wall دي خاصة بالبكتيريا.

عايز افكرك بالحاجات اللي قولناها في الفيديو الاولاني، انا عندي نوعين من البكتيريا...

✅gram positive bacteria:

اللي راسمه انا بالأحمر ده اسمه cell membrane كويس، اوعى

تغلط لأن المصطلحات مهمة جداً، لما تقول membrane غير لما تقول wall دي حاجة ودي حاجة، الcell membrane هتلاقيه ف كل الكائنات الحية ما عدا حاجات قُليله اوي، انما غالبية الكائنات هتلاقي فيها حكاية الcell membrane دي.

تيجي بقى للgram positive bacteria تلاقي طبقة حماية very thick عاملة زي ألسور كده، الطبقة دي قولنا انها عبارة عن وحدات اسمها peptidoglycans unit، الgram positive تعتمد في الحماية mainly بنسبة 100% على هذا الcell wall وبالتالي يكون very thick لأن دي الحماية الوحيده بتاعتها.

✅gram negative bacteria:

هتلاقي الcell wall بتاع الgram negative طبقة رقيقة جداً تكاد تكون مش باينه، طيب ما هتعتمد في الحماية على ايه⁉️

اللي هيحميها مش الcell wall اللي هيحميها طبقة خارجية خارج خالص اسمها outer membrane، يبقى الouter membrane بيميز الgram negative ومش موجود في الgram positive خالص.

يبقى انته النهارده لما تيجي تقولي ان الvancomycin شغال على cell wall يبقى هيجيب مين اكتر⁉️

يبقى زيه زي الpenicillin & Cephalosporins، الإجابة قولاً واحداً انه بيجيب الgram positive انما ملوش دعوة بال gram negative خالص لأنه cell wall.

طيب يسيدي اومال ايه الفرق بينه وما بين الpenicillin او الcephalosporin⁉️

هقولوا الفرق حاجات قليلة اوي تاخد بالك منها عشان محدش يصطادك فيها، ان ال penicillin & Cephalosporins اللي همه beta lactam antibiotic كانوا شغالين على حاجة اسمها penicillin binding protein لو انته فاكر وهذا الPBP هوه اللي بيشبك الpeptidoglycan ببعضها، هذا الانزيم اسمو transpeptidase enzyme..

المهم ان الpenicillin والcephalosporin بيروحوا يشبكوا في هذا الtranspeptidase enzyme ويعملوا inhibition للpeptidoglycan units وبقت متعرفش تشبك ببعضها خالص ومعادش بيتصنع cell wall (ده فيما يخص الpenicillin).

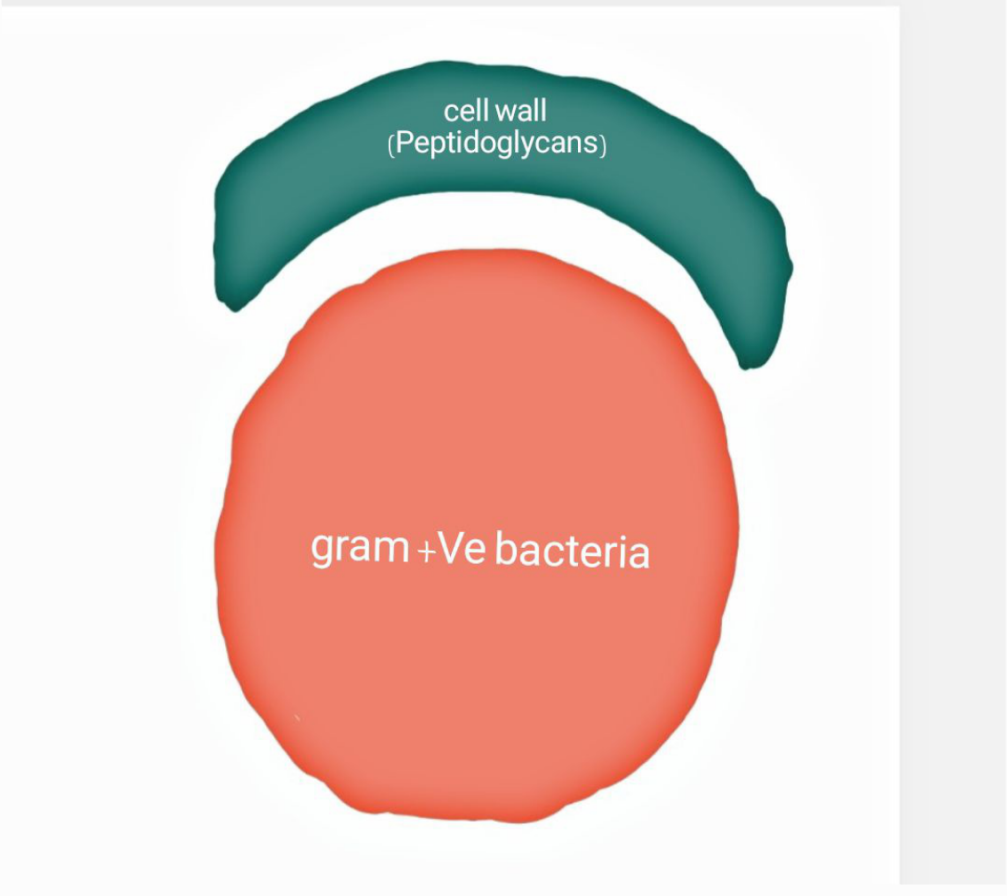
اومال ايه الفرق بينه وبين الvancomycin⁉️

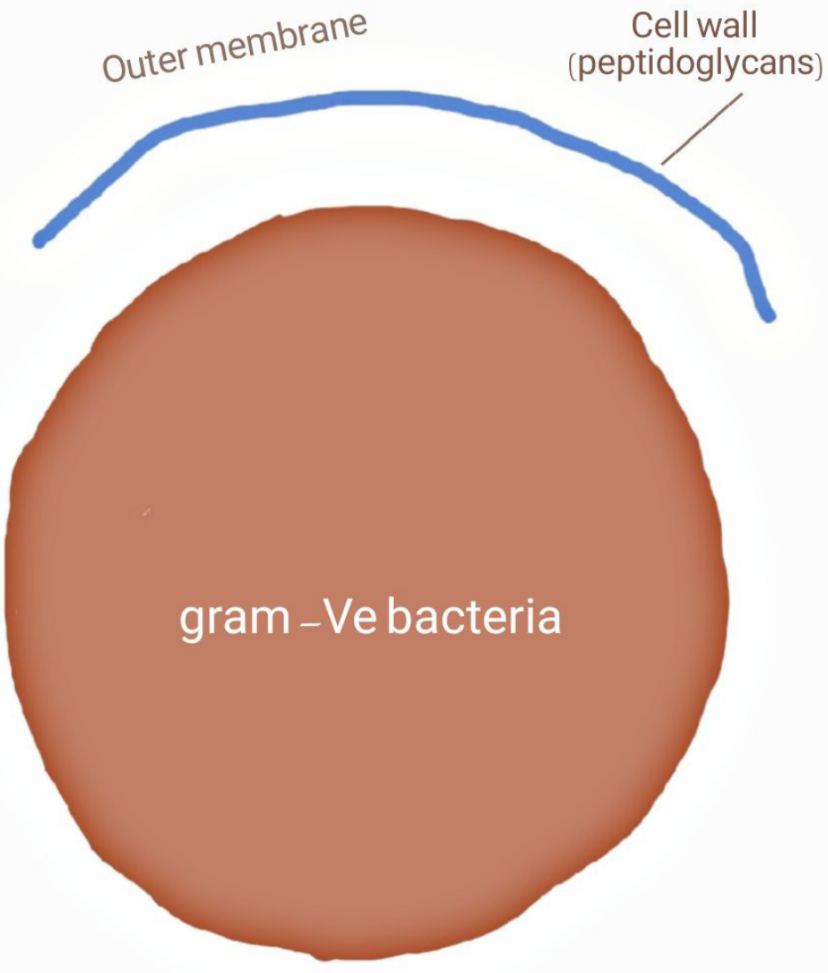
الvancomycin ما بيشبكش في الPBP (ده اول فرق)، الvancomycin هوه نفسه يروح يشبك في ال peptidoglycan units يدخل في تركيبها، يعني اثناء ما البكتيريا بتصنع peptidoglycan units يقوم الvancomycin داخل جواها

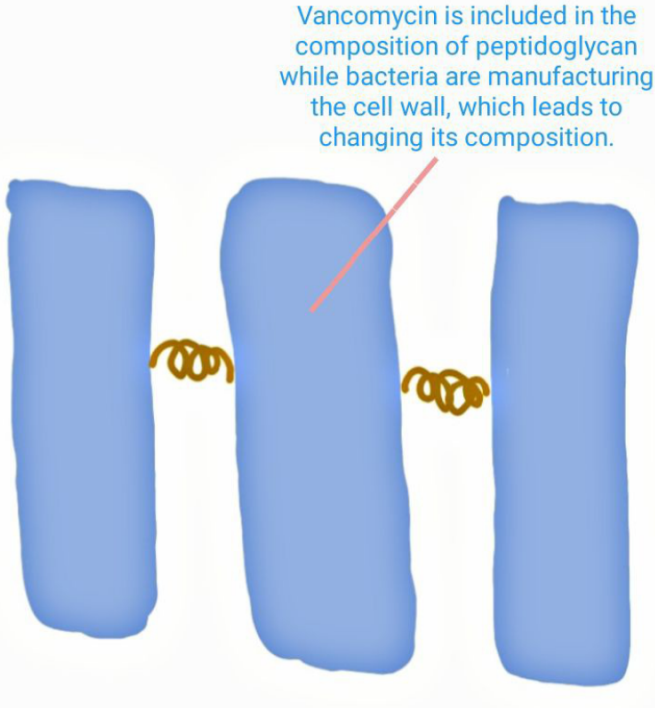
وبالتالي تركيبها يتغير، ولما تركيبها يتغير البكتيريا تقوم متقدرش تلزق peptidoglycans اتنين ف بعضهم... ليه⁉️

لأن الAlanine اللي بيشبك هنا والAlanine اللي بيشبك هنا الإتنين دول الvancomycin شبك فيهم من هنا ومن هنا، فبالتالي البكتيريا متقدرش تشبك peptidoglycans unit.

يبقى في النهاية يا شباب عايز اقولك ايوا ان الvancomycin هوه cell wall inhibitor زيه زي الpenicillin والcephalosporin لكن الفرق في ال molecular mechanism of action.




Outer membrane
Cell wall
(peptidoglycans)
gram –Ve bacteria


Vancomycin is included in the composition of peptidoglycan while bacteria are manufacturing the cell wall, which leads to changing its composition.

🟫spectrum:

ال vancomycin بيشتغل على ال gram positive bacteria
احفظها من هنا لآخر ألعمر، ال vancomycin ما يجيبش ابداً
ال gram negative.

ال vancomycin اكتر شغلو على ال Cocci الحاجات المدوره دي
زي ال staphylococci زي ال streptococci انما مبيشتغلش
على ال bacilli.

🟥therapeutic uses:

ال vancomycin يا شباب لما اكتشفوه في الخمسينات ليه سموه
Vancomycin⁉️

كلمة vanco دي معناها المنتصر، ليه سموه بقى المنتصر او
المكتسح⁉️ وهتكتشف بعد شويه ان لا هوه منتصر ولا هوه مكتسح
😁 انما سموه كده لأنه اكتشفوا ايامها انه كان اكتر دواء بيجيب
ال gram positive اللي هيه ال staphylococci، ال S.aureus
يا شباب من البكتيريات الرخمه جداً اللي هيه بتطلع
penicillinase enzyme اللي هوه ال beta lactamase...

في الخمسينات ال penicillin كان مش قادر يجيب
ال staphylococci لأن الانزيم بيكسرو، طبعاً مع الوقت همه
اخترعوا penicillin جديدة بتجيب ال staphylococci

والcephalosporin كمان تجيب الstaphylococci انما في الخمسينات ده مكانش موجود...

فلما الvancomycin اكتشفوه لاقوا انه جايب killing، فيعمل gram positive الي هيه staphylococci الل للبكتيريا لأن هوه bactericidal ، فسموه المنتصر او ألمكتسح.

طيب الtherapeutic uses بتاعتنا، هوه احنا ف كتب الطب كلها بتيجي سيرتو ف إستخدامين بس.. الvancomycin

1️⃣ الإستخدام الأولاني إذا ذكرت كلمة MRSA اللي هيه methicillin resistant staph. Aureus نوع كده رخم من الstaphylococci وبيقاوم الpenicillin.

اذا جالك case سيناريو وانته فهمت منه ان العيان ده عندو staphylococcal infection بس انا هنبهك لحاجة مهمة لأن ألممتحن هيصطادك فيها وهوه عارف وهيبقى متراهن انك هتغلط ف ألسؤال.

هوه هيجيبلك case سيناريو ومعندوش اي مانع انه يعترف ف السيناريو ان العيان عنده infection ولما عملنا الculture طلعت staphylococci يعني ما بيخبيش عليك أهو، انما هيحطلك اختيارات كتير من ضمنها الvancomycin، طيب انا دلوقتي بقولك لو ذكرت staphylococci ف الvancomycin هوه ده بتاع الstaphylococci.

انما عايز اقولك ان الvancomycin ده ***Never*** be used as 1st choice يعني لا يمكن تبتدي فيه الأول لازم في حاجة قبله، دائماً أبداً الvancomycin يأتي 2nd choice يعني ايه⁉️

يعني هوه هيجيبلك الcase سيناريو وهيحطلك اختيارات كتير، دورلي نمرة واحد على penicillin يكون مخصص للstaphylococci زي مثلاً ال ***Flucloxacillin*** اذا مش موجود ده (flucloxacillin) دورلي على Cephalosporins من الجيل التالت، طيب ما عندك ولا حاجة من دول دورلي على الvancomycin انما متختاروش على طول.

الخلاصة💥..

For staphylococcal infection:

✅1st choice: penicillin (Flucloxacillin)
✅2nd choice: Cephalosporins (3rd)
✅3rd choice: Vancomycin

ليه بنقول الكلام ده⁉️ لأن أي عيان في الدنيا عندو staphylococcal infection احنا فعلاً بنديلو Flucloxacillin وندیلو Cephalosporins انما لما نكتشف ان العيان ما خفش او الinfection لا زال موجود يبقى دلوقتي نقول آه الStaph دي

اسمها MRSA، طيب بما انها MRSA يبقى الpenicillin مش هيجيب نتيجة والcephalosporin مش هيجيب نتيجة، يبقى دلوقتي نجرب الvancomycin.

عايز انبهك بقى ان اي بني آدم في الدنيا عندو infection عندو S.aureus سواء كان مريض endocarditis او anywhere في الجسم الvancomycin زي ما قولتلك لازم يتاخد IV ميتاخدش oral ومش ممكن يتاخد لوحده ⛔⛔***Never Never*** لازم تخلطه مع دواء تاني اسمو gentamycin.

2️⃣ اذا ذكرت ألحالة اللي اسمها clostridium difficile colitis اللي بنسميها كمان pseudomembraneous colitis (شرحناها سابقاً)

فلاش باك لهذه الحالة👇...

الintestine زي ما انته شايف كده عايش فيها آلاف الأنواع من البكتيريا اللي بنسميها flora، بعض انواع الflora دي harmful وبعضها harmless، ال آلاف من الflora دي متعايشه مع بعضها في الintestine بدون اي مشاكل في الnormal condition...

انما حضرتك لما تيجي تديني دواء زي الcephalosporin او غيره من الحاجات اللي لها broad spectrum effects النتيجة انك هتموت البكتيريا الطيبة اللي هيه هتتأثر اووووي (البكتيريا النافعة) وهتسيبلي البكتيريا اللي هيه virulent اللي هيه زي ال

clostridium difficile.

ال Cl. Difficile دي anaerobic bacteria ما بتتأثرش بال Cephalosporins، هيه normal كانت موجوده بس بكميات قليلة ف إنته مش حاسس بيها، انما once انك موت ألبكتيريا الطيبة اللي ف الintestine فيقوم الملعب يفضى للCl. Difficile ويبتدي عددها يزيد وتطلع toxins والtoxins بتعمل superficial necrosis للmucosa بتاعة الintestine...

النتيجة ان الانسان بيجيلو abdominal pain و diarrhea و colic وممكن الحكاية دي لو متعالجتش تبقى fatal ممكن الإنسان يروح فيها، زي ما قولتلك هذا الadverse effect او ال Cl. Difficile بتحصل مع غالبية الantibiotics.

البقع الصفراء اللي انته شايفها دي هيه necrosis للmucosa بسبب الtoxin اللي طلعتو الCl. Difficile

طيب اذا حصل Cl. Difficile colitis في المستشفى وانته بتعالج عيان بعد فترة من المضاد الحيوي اللي بياخدو جالو diarrhea، انته في الحالة دي لازم تموت الCl. Difficile دي بقى، طيب مين اللي هيموتها⁉️

ال ***<u>metronidazole</u>*** ناخدو orally طبعاً لأن المشكلة ف الintestine.

الممتحن برضو مش هيسيبك هيقولك افرض ان عيان جالو severe diarrhea من الCl. Difficile colitis و bloody و watery واديتلو metronidazole وما نفعش، في الحالة دي انا الـ2nd choice عندي هوه ال ***<u>Vancomycin</u>***، هيقولك ليه⁉️

قولوا لأن الCl. Difficile دي من الحاجات الgram positive والحاجات الغلسه اللي زيها زي الS.aureus، زي ما كانت الS.aureus منها انواع غلسه ما تجيش ب الpenicillin، برضو الCl. Difficile احياناً انواع منها ما بتموتش بالmetronidazole ميجيبهاش غير الvancomycin.

الخلاصة💥..

For Cl. Difficile colitis:

✅1st choice: metronidazole
✅2nd choice: vancomycin

🟦adverse effects:

هنفتكرهم بكلمة ***VAN***..

✅V : vein

ايه اللي هيحصل⁉️

هيحصل thrombophlebitis يعني التهاب في الاوردة، انا قولتلك غالباً في حالات الsystemic infection بيتاخد parentral متفقين، هوه أصلاً لما بتديه الvancomycin لازم يتعلق في 500ml من الglucose او الIV fluids، يعني متجيبش حقنة الvancomycin على طول كده تديها لأ، حطها دايماً ف المحلول (التنقيط الوريدي).

احنا ندي دايماً الvancomycin بالطريقة دي ف الحالات الsystemic infection لكن بنلاقي مع الوقت دراع العيان جنب الكانيولا فيها بقع زرقاء، ليه⁉️ لأن الدواء ده ***very irritant*** فبيعمل كلمة thrombophlebitis وكلمة pain at the site of action.

جايز الممتحن يقولك ازاي تتفاداها⁉️ قولو احط الvancomycin ف محلول 500ml من الglucose وأديه diluted، هيقولك بس كده⁉️ قولوا لا مش بس كده، انا كمان هديه على مدى 60min لان

لو انته اديت الvancomycin بسرعة هيعمل severe thrombophlebitis دي وهيعمل allergy.

✅A : allergy

افتكر معايا كده، الvancomycin من اي عيلة⁉️ من عيلة الglycopeptides و peptides يعني proteins يعني ممكن الvancomycin لما يتاخد IV بسرعة كده يقوم عاملك histamine release، الhistamine release بقى يعمل severe allergy وتلاقي الجسم يحمر اكتر في الupper body..

زي ما انته شايف ف الصورة ده واحد خد Vancomycin عملو Histamine release والhistamine عامل المنظر ده عشان الVasodilation وهذا الشكل بقى هنسميه👈🏻 ***Red man syndrome***.

تتفاداها برضو ازاي⁉️

برضو لازم احط ألvancomycin ف محلول واديه ببطئ جداً تحسباً لأنه ممكن يعمل histamine release يعني متديهوش بسرعة اديه على مدى 60 دقيقة زي ما قولنا، ف خلال ال 60 دقيقة هيبان من اول 10 دقايق اذا عمل Histamine release او لا.

✅N : nephrotoxicity

ال vancomycin مضر على الكلى.

هقولك بقى ان اغلب الأسئلة اللي بتيجي على ال vancomycin بيبقى هوه طالب انه يسألك على ال nephrotoxicity يعني دايماً دي حاجة مشهورة على ال vancomycin، علماً بأنه لما عملوا ابحاث جديدة على ال vancomycin لقوه بأن ال toxicity بتاعته ما زادتش عن ال penicillin الا ان ال toxicity تهمه اصابتو.

Red man syndrome

Aminoglycosides (Lecture5️⃣)

النهارده هناخد ان شاءالله الclasses of antibiotic اللي شغاله على البكتيريا بتعمل inhibition لل bacterial protein synthesis، مين همه اللي شغالين على ال protein synthesis⁉️

✅Aminoglycosides
✅Macrolides
✅Chloramphenicol
✅Tetracycline
✅Minor antibiotics

هناخد اول عيلة النهارده اللي هيه عيلة ال aminoglycosides، اول حاجة نتعرف على افراد العيلة دي وبعدين نعرف ميزة كل واحد، وعايزين نعرف كمان ليه سموهم aminoglycosides وهل ده ليه علاقة بال mechanism of action.

افراد الأسرة...

✅Streptomycin (prototype)
✅gentamicin
✅topramycin
✅neomycin
✅baromycin

✅Amikacin

طبعاً معظم الaminoglycosides طالع من بكتيريا، هتلاحظ معايا دلوقتي في الأسماء المقطع mycin هيتكرر معانا كتير، مش معنى ان الدواء بينتهي بالمقطع mycin ان كل الدواء حاجة واحدة وكلهم عيلة وحده او بيشتغلوا بنفس الميكانزم لأ..

ده mycin بتشير الى البكتيريا اللي همه طالعين منها اصلاً، فتلاقي اسم البكتيريا طويل كده ولكنه بينتهي بكلمة mycin، فلما يطلعوا منه antibiotic يسموه كذا mycin، لاحظ معايا كمان ان ال gentamicin منتهاش بالمقطع mycin ليه بقى⁉️

لأن مصدره مختلف شويه عنهم كلهم، تعالا لل Amikacin، الAmikacin ده مبينتهيش بكلمة mycin ده معناه ايه⁉️ معناه ان العلماء اللي اخترعوه عايزين يلفتوا نظرك ان الAmikacin غالبية الstructure بتاعو synthetic drug، هوه آه الorigin بتاعو كان جاي من بكتيريا اللي همه خدو الstreptomycin وعدلو ف الstructure انما الAmikacin لأ عدلوا ف حاجات كتير اوي، فقالوا نخلي اسمو unique شويه فسموه Amikacin.

ناخد بالنا بقى من اللي هقولو ده، طبعاً انا هقولك ميزة كل واحد او ما يميز كل واحد لكن مش بتفصيل لأن التفصيل هيجي ف الشرح دلوقتي، هقولك ميزة الstreptomycin مينفعش نحط عيلة الaminoglycosides من غير ما نحط الstreptomycin هتقولي ليه هل هوه مهم⁉️

هقولك لأ مش مهم اوي انما هوه the most toxic اكتر واحد فيهم toxic انما منقدرش نهملو على اساس ان هوه الprototype، طيب gentamicin ده متنساهوش خالص لأنه 99% من الأسئلة اللي هتجيك ف الMCQ هتلاقي الممتحن يختار الgentamicin..

ال 1% ممكن يسألك ف واحد من دول، انما غالبية الأسئلة بيختارو دايماً الgentamicin ده، الtopramycin الtop دي اعتبرها انه افضل واحد ف العيلة من ناحية الpharmacokinetic والpharmacodynamic والspectrum ف هوه افضل واحد وان كانت اغلب الأسئلة تجي ف الgentamicin ما همه الgentamicin & topramycin يعتبرو توأم وان كان الgentamicin افضل شوية.

الneomycin & baromycin دول لا يستخدموا systemically ابداً لأن همه very toxic يستخدموا local بس، الAmikacin ده بقى اللي انا كلمتك عنه اللي هوه بينتهي بكلمة cin وليس mycin انا قلتلك ان هوه غالبيته synthetic drug وعدلوا فيه اووووي عشان يوفروه لو حصل resistance لكل الaminoglycosides.

يبقى ما يميز الAmikacin ان هوه دواء least resistance يعني البكتيريا متاخدش منه resistance بسهولة، ولما تيجي تعالج عيان ب aminoglycosides وتلاقي الدواء بتاعك مش جايب نتيجة وانته مضطر لaminoglycosides يبقى عليك بالamikacin لأن غالبية البكتيريا مش واخده منه resistance.

اتفقنا يا شباب، ده احنا كده تعرفنا عليهم وتعرفنا على ما يميز كل واحد منهم.

🟦chemistry:

بص على ألصورة اللي انا جايبهالك دي (لاحظ الصورة اسفل البوست) ده انا جايبلك الstructure بتاع بعض الaminoglycosides فوق على الشمال كده هتلاقي الstreptomycin باللون الأحمر جنبو الgentamicin اللي بعدو الtobramycin واللي تحت الneomycin تاخد بالك كده.

ركز على الstructure بتاع الstreptomycin اولاً تاخد بالك ان كلهم مشتركين ف structure يكاد يكون متماسك فيهم كلهم، كلهم زي ما انته شايف فيهم الnucleus اللي عامله زي حرف الZ المقفولة دي، دي sugar يعني glycosides من هنا الإسم..

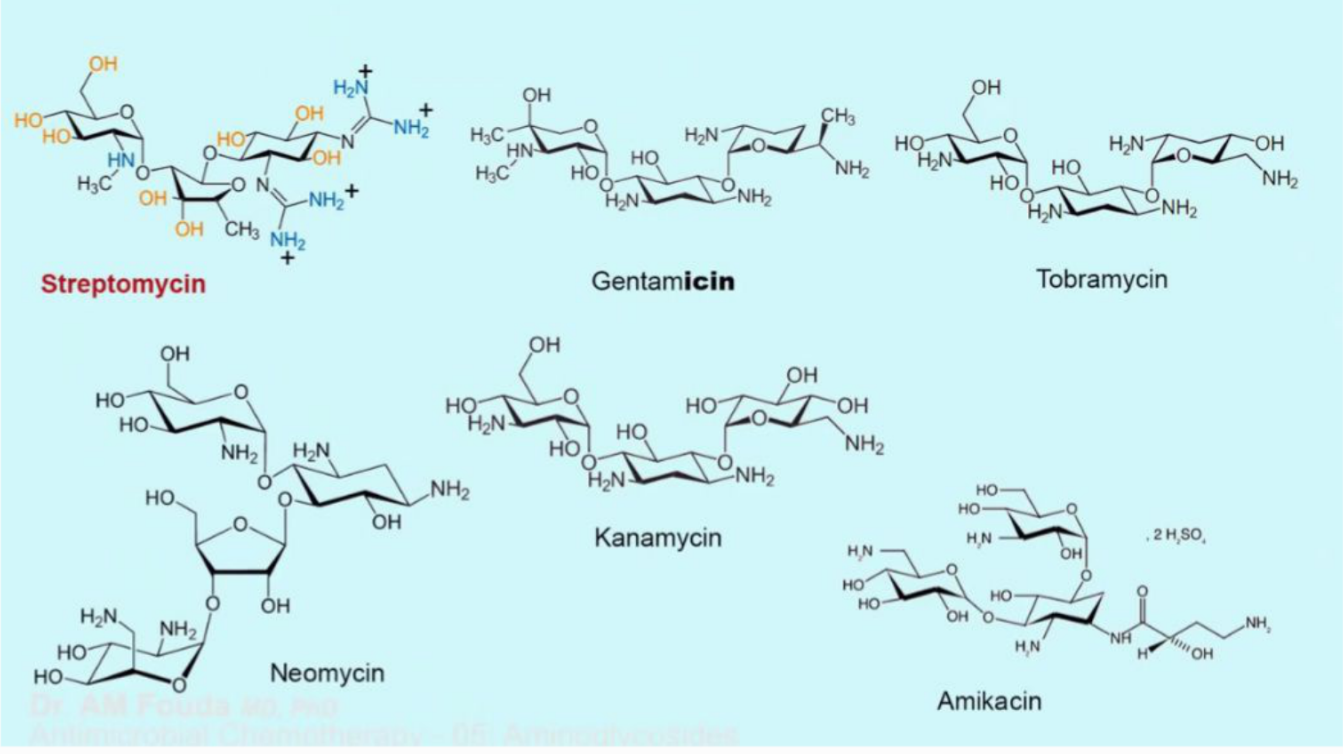
طيب والamino⁉️

بص هتلاقي انا راسملك مجموعات NH2 هتلاقي الaminoglycosides مرشقه amino group في الأطراف، شوف ال Streptomycin هتلاقيهم 4 وله 5 او 6، المهم ايه انك هتلاقي الamino groups كتيرة متكررة فيهم كلهم، والsugar متكرر فيهم كلهم.

من هنا جا الإسم amino و glycosides يبقى👈
aminoglycosides يعني همه تقدر تعتبرهم aminosugar كلهم، بص على الstreptomycin تاني وبص على الحاجات اللي انا عاملها باللون البرتقالي (OH group) اللي تكلمنا عنها في الفيديو اللي فات..

قولنالك لما تلاقي molecule فيه مجموعة الhydroxyl اللي هيه الOH group اما تلاقيها كتيرة جداً في molecule يعني تلاقيه كده متحوط ب OH group اعرف ان هذا الmolecule هوه water soluble وليس lipid soluble.

بص تاني على الstreptomycin هتلاقي علامة ال positive charge على الamino group يعني تلاقي كل amino group عليها علامة ال+ دي اللي هيه معناها ان الدواء ده ionized ومش هيعدي الmembrane بسهوله لأنه شايل شحنة، ويحتوي على OH group كتير اللي هيه بتمنعه انه يكون absorbed.



🟩pharmacokinetics:

💥***Absorption***:

هل بعد الكلام اللي قولناه ده في الchemistry ممكن تيجي تقولي ان الaminoglycosides دي ممكن absorbed orally⁉️ طبعاً مستحيل absorbed orally لسببين مهمين:

1️⃣ السبب الأولاني انا قولتلك ان الamino group اللي هيه شايلاها دي كلها شحنات موجبة، يبقى ده polar او ionized molecule، والionized molecule can't cross barriers بسهولة.

2️⃣ السبب التاني مش انا وريتك الOH group اللي كانت باللون البرتقالي وشفتها كتيرة والOH group دي معناها water soluble، يبقى في النهاية الaminoglycosides العيلة دي كلها تتميز انها ***Not Absorbed orally***، يبقى لازم يتاخد ***parentral***.

💥***distribution***:

هل بيعدو الBBB⁉️

لأ، هوه قانون واحد طالما قولت انه ما بيتاخدش orally يبقى مش

هيعدي الBBB، انما هيعدي الplacenta ودي حاجات تاخد بالك منها انه مش معناته انه مبيعديش الBBB يبقى آمن في الست اللي هيه pregnant لأ، ده مش قانون.. يمكن يبقى الدواء مبيعديش الBBB لكنه بيعدي الplacenta.

لو وحده pregnant أخدت aminoglycosides هتشوف بعد شويه ان الadverse effect بتاع العيلة دي انها ممكن تعمل deafness، فممكن ألطفل ده هيتولد فيه مشكلة في ألسمع لأن الأم خدت aminoglycosides اللي بيعدي الplacenta.

طيب والbreastfeeding⁉️ يعني لو ست بترضع الطفل بتاعها، هل في خطورة انها تاخد aminoglycosides⁉️

الإجابة لأ مفيش خطورة والله، ممكن الست اللي بترضع بتاخد aminoglycosides عادي جداً، هتقولي ليه⁉️

هقولك احنا كنا خايفين منها ف مرحلة الpregnancy بس لأن الطفل هيتولد ب congenital deafness، انما لما الطفل يتولد خلاص معندوش مشكلة والأم بترضعو وهتاخد aminoglycosides هتنزل في الbreast milk مفيش مشكلة، انما هيه not absorbed orally يعني حتى لو نزلت في الbreast milk والطفل اللي بيرضع ده خدها في الbreast milk مش هتضره لأن هتشتغل local مش هتبقى absorbed.

✅pregnant:
Can't take aminoglycosides (***Not Safe)***

✅breastfeeding:
Can take aminoglycosides (***Safe***)

💥***metabolism***:

معندناش اي ملاحظة على الmetabolism خالص، هوه هيكون في الLiver وخلاص.

💥***Excretion***:

الaminoglycosides بما انها ادوية water soluble يبقى لازم غالبيتها هتعتمد على الkidney في الexcretion, يبقى الناس اللي عندهم renal impairment تاخد بالك منهم لأن الأدوية دي الexcretion بتاعها mainly عن طريق الkidney، وبتنزل ب high concentration في الurine و unchanged..

يعني ايه unchanged⁉

يعني غالبية الدواء بعد ما تديه للعيان بينزل في الurine مهواش metabolite الدواء نازل زي ما هوه ما زال active وبيبقى

aminoglycosidesيبقى ال alkaline urine, اكتر في active
ال activityبتاعها تزداد لو ال PH urine كان alkaline.

تقولي هوه الPH urine بالعادة كام⁉️

دي لو سألتك فيها هتتحرج، هقولك ان الpH urine غالباً حوالي 5.8 يعني acidic، انما في حالة الUTIs لما يجيلنا التهابات ف حوض الكلى غالبية البكتيريا اللي بتعمل التهابات بتحول الpH ده (5.8) بتخليه alkaline، المعلومة اللي بقولهالك دي مهمة ليه⁉️

لأن قولتلك ان الaminoglycosides بتنزل في الurine ب High concentration و unchanged وبتبقى فعالة اكتر في ال alkaline urine، ده الشيء يشير اليك اني لما اجي اتكلم على الuses بتاعتها اوعى تنزل ال UTIs لأنها بتنزل ب high concentration وتبقى more active، الظروف كلها متوفرة في هذا المريض.

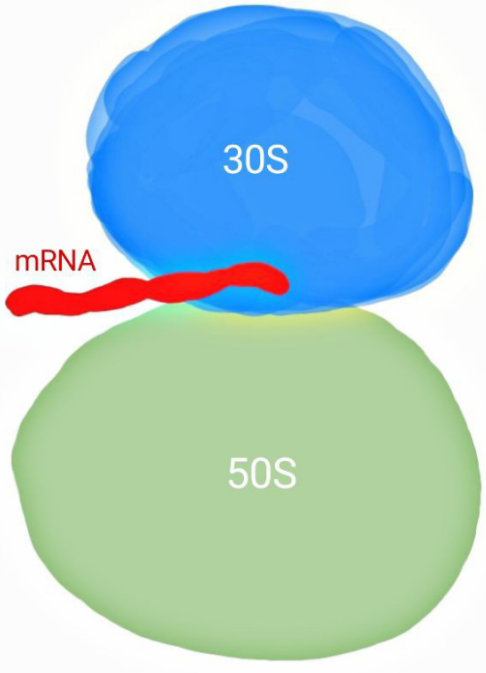
كده خلصنا الpharmacokinetic❤️✅🤝

⬜**mechanism of action**:

هذه العيله بتعمل inhibition لل bacterial protein synthesis عن طريق انها تربط في الRibosome (تعرف البكتيريا فيها Ribosome) والRibosome ده اتنين subunit ...

✅30S
✅50S

عيلة الaminoglycosides يا شباب بتربط في ال 30ribosomal subunit وتعملها inhibition، يجي الmRNA ميعرفش يتقرا فالبكتيريا متعرفش تعمل protein synthesis، كل الانزيمات بقى بتاعة البكتيريا بتوقف، انته عملت miss reading للmRNA.



هقولك ان حكاية الinhibition of protein synthesis بتم على تلت مراحل:

1️⃣attachment:

اول مرحلة هنرسم البكتيريا أهي (لاحظ الرسم اسفل البوست) فاكر الفيديوهات اللي فاتت كنت اقولك ان البكتيريا لها cytoplasm

وفي حاجة هنا اسمها cell membrane ثم في طبقة تانية كده اسمها cell wall وهذه الcell wall قولتلك انها بتبقى developed في الgram positive bacteria.

انما في الgram negative الcell wall بيبقى طبقة رقيقة جداً، ما يميز بقى البكتيريا اللي هيه gram negative ان فيها additional layer طبقة تالته كمان اسمها outer membrane اللي خط الدفاع الأساسي للgram negative، ليه انا بقولك المقدمة اللي ملهاش تلاتين لازمه دي⁉️

عشان افصلك حكاية الinhibition of protein synthesis دي لأنه جايز لو انته بتدرس ف جامعة هنا ولا هنا ف اوروبا ممكن يبقى الممتحن متخصص فموضوع الchemotherapy فتلاقيه مش عاجبو انك تقولو حكاية الprotein synthesis وتوقف مش عاجبه كده، يقولك ازاي فسرلي⁉️

أهو احنا بنفسرلو.. بص ي باشا الouter membrane الموجود ف الgram negative يتميز بأنه شايل شحنة سالبة، طيب انا من شويه قولتلك الaminoglycosides الmolecule عبارة عن sugars وفيه amino groups كتير والamino groups فيها positive changes اللي هيحصل كالآتي...

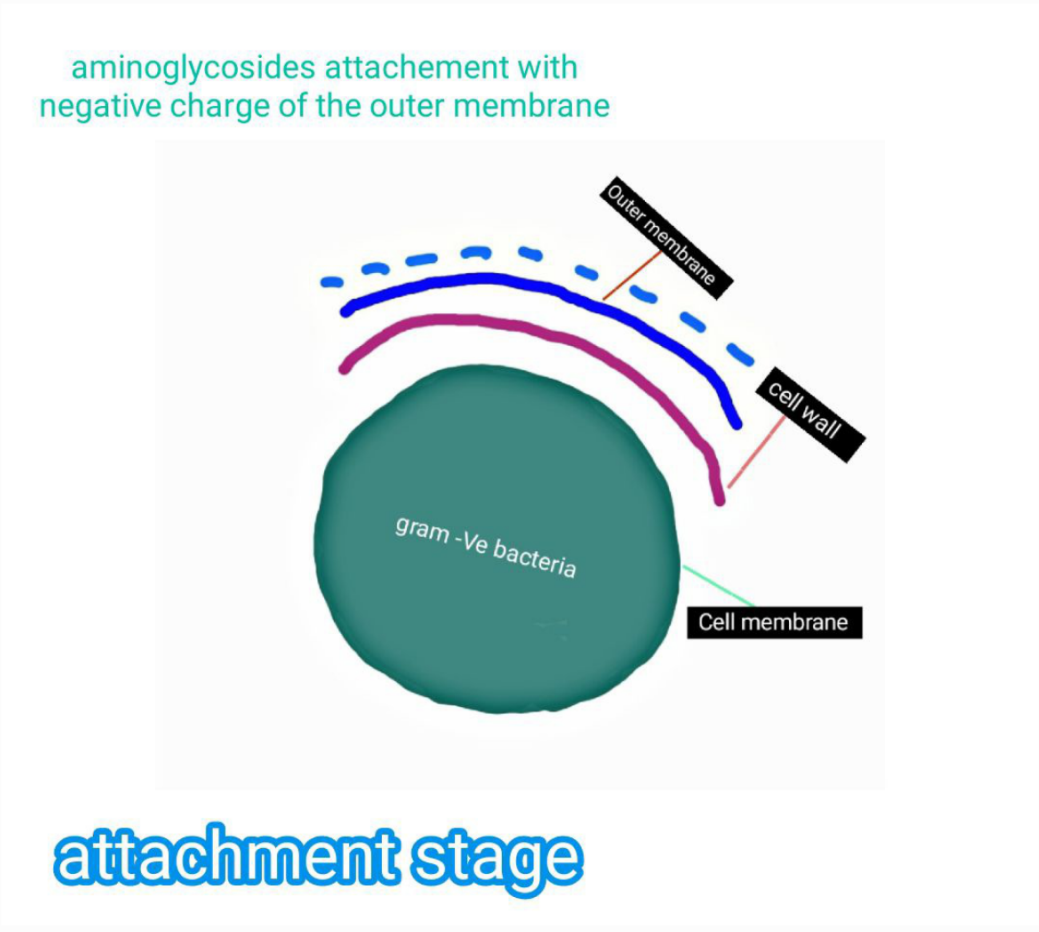
هتدي الدواء يقوم الaminoglycosides اللي فيه positive charge هيحصلو attraction حاجة زي electrostatic attraction هينجذب للnegative charge الموجودة على

ال outer membrane اللي ف ال gram negative bacteria يقوم يشبك ويعمل complex، آدي اول مرحلة, مرحلة ال attachement.

هل مهم اللي انا بقولو ده⁉️

هوه هيفسرلك حاجة جايز مش واخد بالك منها هتشوفها بعد شويه، هقولك ان ال aminoglycosides بتشتغل اكتر على ال gram negative bacteria الكلام هيجي حالاً أهو، ليه متخصصة اكتر على ال gram negative bacteria⁉️

لأن ال gram negative bacteria هيه اللي فيها ال outer membrane اللي انا قولتلك عليه، وال outer membrane ده شايل شحنه سالبة زي ما قولتلك اللي هيه ال negative charge، وبالتالي لما تدي aminoglycosides لو انا عندي mixed infection (gram positive + gram negative) الدواء هيروح للبكتيريا اللي شايله شحنات سالبة اللي هيه ال gram negative bacteria ده من ضمن الأسباب.



Attachement stage of aminoglycosides

2️⃣Opening of the pores:

ال outer membrane ده المفروض انه يحمي البكتيريا، يعني المفروض بعد ما ال aminoglycosides تجي تشبك هنا ال outer membrane ده هوه المفروض فيه بوابات بتفتح وتقفل حسب حاجة البكتيريا، ايمتا تفتح وتقفل البوابات دي⁉️

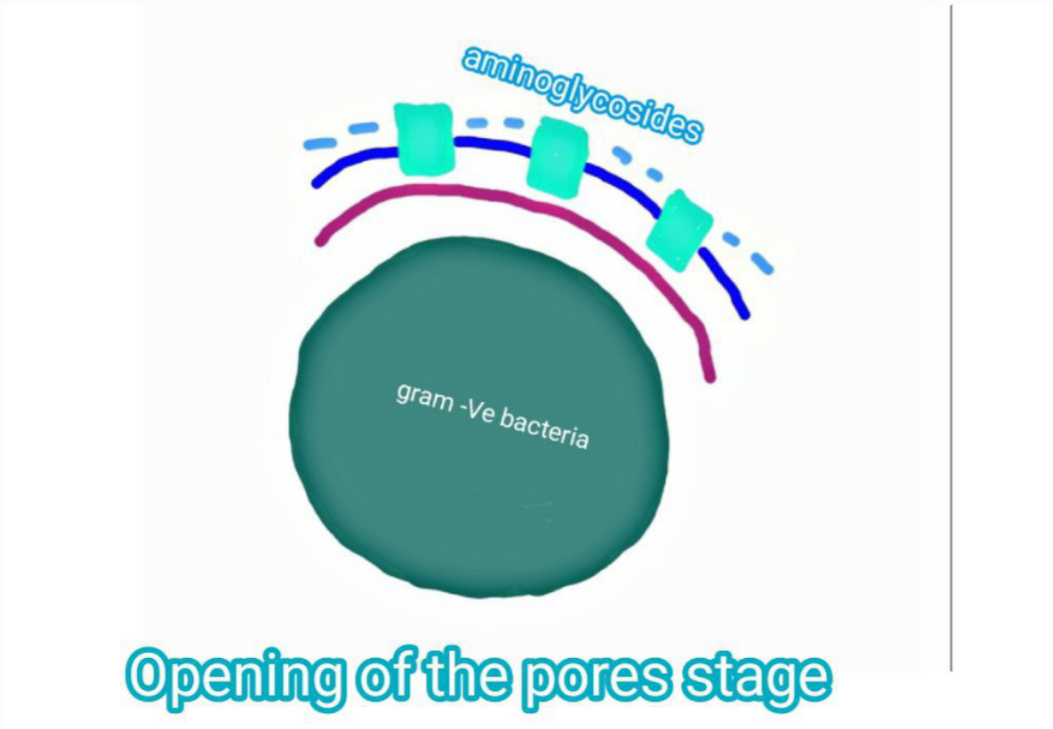
لما البكتيريا تكون عايزه nutrition عايزه مثلاً aminoacid عايزه glucose، ف أول ما ال aminoglycosides تشبك هنا على ال outer membrane، ال outer membrane ده بيعتقد او

بيلتبس الأمر عليه، بيظن ان جزء الaminoglycosides ده هوه aminoacid بيلتبس عليه الأمر لأن هوه بحاجة aminoacid...

ألحاجة ألتانية انها فيها sugar وهوه الouter membrane ده متعود ياخد الsugar، فيبقى كل structure amniosugar بيخدع الouter membrane بحيث يظن انه حاجة nutrients حاجة محتاجها، النتيجة ايه⁉️

النتيجة انه بياكل أعظم مقلب ف التأريخ ويكون فاتح البوابات بتاعو للaminoglycosides لأنه لو ما فتحش البوابات عمر الaminoglycosides ما تقدر تدخل جوا البكتيريا، ليه⁉️

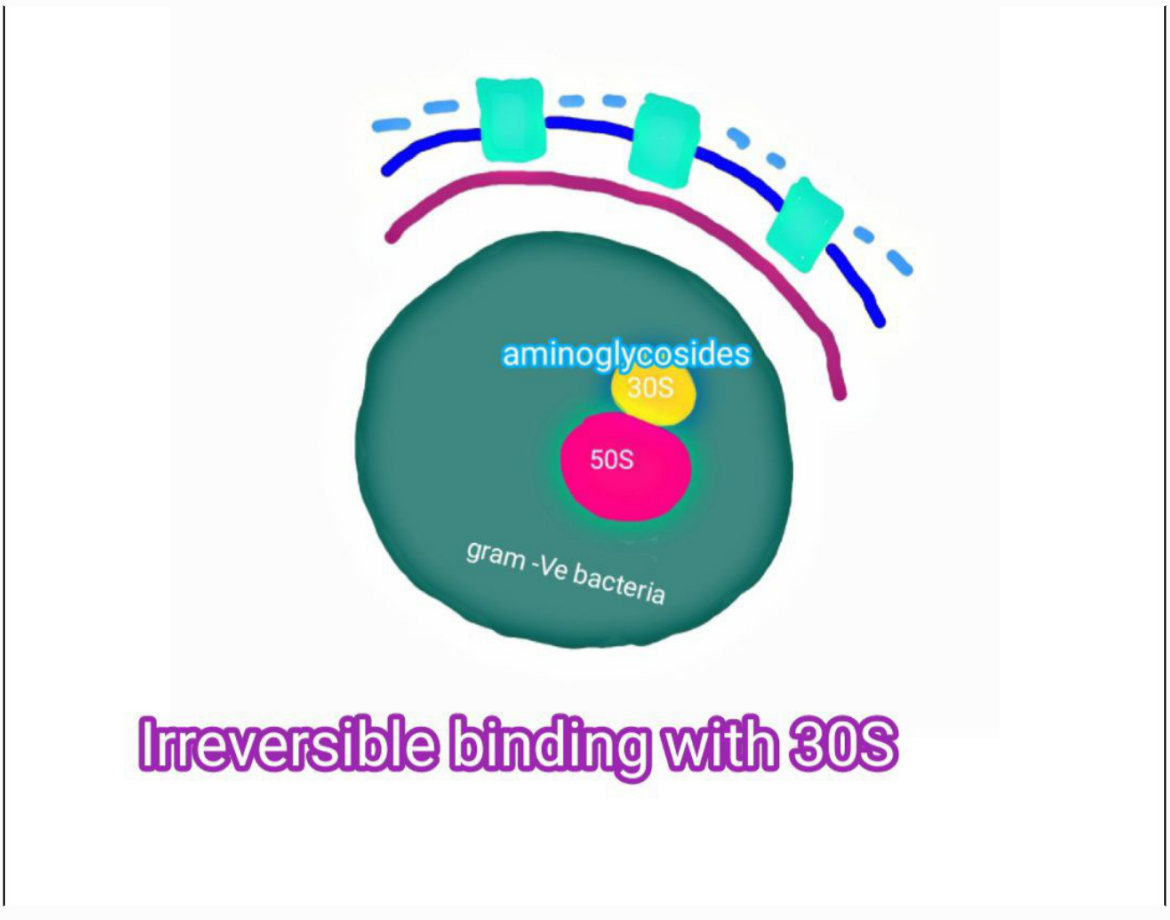
لأن انا قولتلك انها charged molecule ما بتخترقش أي membrane بسهولة، ده انته لازم تفتحلها البوابات بمزاجك انته عشان تعدي، يبقى ألمرحلة التانية هيه opening of the pores.



3️⃣ Irreversible binding with 30S:

اول ما تعدي بقى من الouter membrane خلاص مفيش قدامها barriers لأن الcell wall بتاع الgram negative اعتبرو يا أخي مش موجود ده حاجة ملهاش لازمه أصلاً، يقوم الaminoglycosides داخل جوا للribosome، الRibosome حتتين (30S & 50S)...

يقوم جاي الmolecule ده (aminoglycosides) شابك في ال30S وعامل ***irreversible bond*** يعني معادش طالع من ال 30S خلاص، هذه البكتيريا حكم عليها بال excution خلاص هتموت، لأن الدواء معادش طالع من الRibosomal subunit.



هنا هتلاقي ممتحن يصطادك يقولك يدكتور احنا عندنا قاعدة اي حاجة تشتغل على الprotein synthesis هيبقى bactericidal وله bacteriostatic!؟

قولنا اي دواء بيشتغل على protein synthesis عندنا قاعدة بتقول ان في الsmall concentration هيبقى bacteriostatic، ولو في الhigh concentration هيبقى bactericidal، طيب هل القاعدة دي هتطبق على الaminoglycosides!؟

لأ، ليه مش هتتطبق!؟

لأن الaminoglycosides كلهم bactericidal drugs، الcidal بمعنى انه همه بيعملوا killing، طيب وفي ال small concentration!؟

برضو بيعملوا killing، كون الaminoglycosides بتروح لل30S ribosome وبتقفل القفله السوده دي اللي انته شفتها (irreversible binding) دي بتخلي الدواء يتصنف انه bactericidal حتى لو في الsmall concentration.

ومعلومة تانية اضافية عايز تعرفها اعرفها مش عايز تعرفها ارميها، ايه المعلومة التانية بقى!؟

الأبحاث اللي اتعملت على الaminoglycosides كلها لحد اللحظة

دي مش عارفين الexact mechanism of action، مش عارفين يحيطوا بكل الميكانزمات اللي بتعملها الaminoglycosides.

اللي انا شرحتهولك ده الميكانزم الأساسي او الprimary الموجود في الكتب، انما في ابحاث تقولك لأ هيه بتعمل inhibition لحاجات تانية جوا البكتيريا منعرفهاش والله، بيتكلموا على ميكانزمات معقدة كتير وده بيفسر ليه الaminoglycosides رغم انها من ضمن الأدوية اللي شغالة على protein synthesis الا انها even in small concentration it is bactericidal drugs.

🟨**spectrum**:

قولتلك ان الaminoglycosides شغاله اكتر على ال gram negative bacteria، ليه على الgram negative⁉️

تاني بفكر نفسي وبفكرك، علشان الgram negative فيها الouter membrane والouter membrane ده الLipopolysaccaride اللي فيه شايله الnegative charge ده اللي بيخليها تعمل attractions مع الaminoglycosides اللي هيه شايله positive change عشان كده هيه بتجيب الgram negative اكتر.

طيب الspectrum بتجيب الgram negative بس⁉️

لأ، الإجابه انه معظم شغل الaminoglycosides على ال gram negative bacilli يعني 95% من شغل الaminoglycosides على الgram negative bacteria انما في بعض شويه صغيرين جداً على الgram positive bacteria زي الstaphylococci...

ايوا تصطادها بس مش بكفاءة الpenicillin ولا الcephalosporin ولا الvancomycin عشان نبقى واضحين، هيه ممكن تساعد شويه ف علاج الstaphylococcal infection لو اديتها مع other drug.

كمان بتجيب الTuberculosis bacteria(TB) ولما بشرحلك الTB ان شاءالله واكلمك عن الanti-tuberculosis drugs هكلمك عن الTB انها highly resistant bacteria لها نظام مختلف و structure مختلف...

المفاجأة انهم لما جابوا الaminoglycosides وجو يجربوها لقوها انها فعالة جداً على البكتيريا دي (TB) لدرجة ان الstreptomycin ده اللي هوه اول واحد اكتشف ما زال لحد اللحظة دي بيتصنف من ضمن الfirst line drugs against TB.

💥الخلاصة:

الaminoglycosides بتجيب:

✅mainly (gram -Ve bacteria)
✅little (gram +Ve bacteria)
✅Staphylococci
✅Tuberculosis (TB)

🟪therapeutic uses:

1️⃣gram -Ve infection:

لما نيجي نتكلم على الtherapeutic uses اياك تنسى اي gram -Ve infection، يعني لما يكون عندك عيان في المستشفى ويبقى عندو fever وعندو infection وتجي تعمل culture وتطلع البكتيريا اللي عامله الأزمه دي من ضمن ال gram -Ve bacteria ذهنك راح يروح على طول للaminoglycosides لأنها متخصصة على ال gram -Ve، اديني مثال كده على حاجات gram -Ve infection هديلك مثال...

مثلاً:

💥الحاجات اللي بتعمل UTIs، معظم البكتيريا اللي بتعمل UTIs يا شباب بتبقى gram -Ve زي:

✅E.coli (مسؤولة عن 85% من حالات الUTI)
✅klebsillea

✅pseudomonus
✅proteus bacteria

💥ال(RTIs) respiratory tract infection ممكن تحصل بالgram -Ve bacteria.

💥gram negative septicemia:

تعمل culture كده والعيان عندو fever ومتبهدل، دي ال septicemia سببها كمان ال gram -Ve bacteria.

💥meningitis:

ال meningitis بتحصل بال meningococci،
ال meningococci هيه gram -Ve bacteria، على الورق لو انته جبت meningococci حطيت عليها كده invitro ال aminoglycosides هتعملها inhibition...

لكن واقعياً انا قولتلك قبل شويه ان ال aminoglycosides ما بتعديش ال BBB يبقى هيه مش هتعالج meningitis الا اذا كنت ناوي تدي ال aminoglycosides في ال CSF (تديها intrathecally) لأن انته لو اديتها IV مش هتوصل ال BBB.

💥الخلاصة:

الحاجات اللي بتعملها الgram negative وتسبب infection:

- UTI (85%)
- RTI
- septicemia
- meningitis (intrathecally only)

2️⃣strange infection:

خد بالك بقى من بعض الinfection الغريبة واللي هيه not common خدها بسطر كده، زي مثلاً...

✅Tuberculosis (TB):

قولنا نستخدملو اشهر واحد اللي هوه ال ***Streptomycin*** (ده من ضمن الأدوية اللي هيه 1st line).

✅plague:

ال plague اللي هوه الطاعون، لحد النهارده اكفأ دواء بيعالج ال plague أي واحد من عيلة الaminoglycosides.

✅brucella:

البكتيريا دي كمان gram negative على فكرة، الbrucella النهارده اشهر دواء بيعالج مرض ال brucellosis هوه الstreptomycin.

التلاته مع بعض المايسترو بتاعهم هوه الstreptomycin.

3️⃣neomycin:

قولتلك من شويه ف بداية الفيديو ان الneomycin من الحاجات الtoxic واحنا بنستخدمو Local، يعني ايه⁉️ يعني ممكن تستخدمو ف المراهم او الحاجات الointments بتاعة الskin.

انما الأهم من دي انه بيستخدم oral، هتسمع عن ال neomycin orally ف حاجتين بس ف الدنيا كلها:

1️⃣**Surgery**:

لو كنت جراح وعايز تعمل surgery ف الintestine، عايز تعمل عملية للعيان وبكره الصبح هتفتح بطن العيان وتعملو anastomosis in intestine، هتعمل ايه بالليل قبل العملية⁉️ هتقول للasistant بتاعك حضرلي المريض للعملية..

الasistant بتاعك ده هوه يبقى عارف كلمة تحضير يعني ايه، يقوم جايب العيان بالليل ومديلو neomycin ب high dose orally، طيب ليه وهوه مش هيمتص⁉️

آه هوه عايزو يشتغل locally عشان يعمل killing للبكتيريا اللي ف الintestine، يقوم عامل نوع من انواع الsterilization عشان لما يجي الجراح ويعمل anastomosis ميحصلش infection او يعني انته تبقى minimized على قد ما تقدر ال load of bacteria flora في الintestine.

يبقى الneomycin بيستخدم orally قبل العمليات الجراحية في الintestine عشان يعمل sterilization للintestine، وانا ما انساش جراحين كتير اوي لما كنا نتدرب كانوا يعملوا الحكاية دي، كان مشهور عنهم انهم قبل ما يحضروا العيان للعملية ليلة العملية يجيب للعيان مثلاً اربع حقن gentamicin ويكسرهم على نص كوباية ميه ويقول للعيان اشربهم، ليه يا سيدي⁉️

علشان هوه قاصد انها تشتغل local في الintestine وتعمل sterilization عشان لما يشتغل الجراح في العملية الصبح ميحصلش infection.

2️⃣hepatic encephalopathy (Orally):

انا بقى مش هدخل في ده لأن ده موضوع طويل واحنا شرحناه شرح طويل في فيديو منفصل (لمن يرغب في تذكر هذه ألحالة المرضية عد الى چابتر الGIT المحاضرة ألثالثة تحديداً تم شرح هذه ألحالة) وشرحتلك يومها ليه الneomycin نديه في الhepatic encephalopathy بالتفصيل لكن هنا هقولك...

ال hepatic encephalopathy انته خايف من البكتيريا flora في ال intestine ف تدي neomycin عشان تعمل killing للبكتيريا اللي بتطلع امونيا NH3 اللي هيه مسؤولة عن ال encephalopathy، بس انا الكلمتين اللي بقولهملك دول لا يكفوا، ميكفوش انك تتكلم في ال hepatic encephalopathy عايز تتكلم بالتفصيل ارجع للمحاضرة 3 في ال GIT.

4️⃣puromycin:

برضو بيستخدم orally بس ليه المرة دي⁉️

عشان حاجة غريبة جداً ما جاتش على بالنا، ال puromycin من الحاجات اللي بتروح تشتغل على ال intestinal amebiasis يعني ***entamoeba histolytica*** لو انته بقى واد مذاكر microbiology كويس هتقولي يدكتور ال entamoeba histolytica دي ما بتتصنفش prokaryotes مهياش زي البكتيريا، تركيبها مختلف وال Ribosome فيها مختلف...

وال structure بتاعها مختلف عن البكتيريا لأنها بتتصنف eukaryotic ف ال Ribosome اللي فيها اللي هوه 30S مختلف عن ال 30S اللي كان في البكتيريا، وهذا ما يميز ال Puromycin..

ان ال Puromycin الوحيد فيهم كلهم اللي عندو القدرة انه يشبك في ال 30S بتاعة ال entamoeba histolytica، مش بس ال

leshmania كمان زي ال protozoaوال entamoeba والحاجات دي كلها ...

ممكن يروح الpuromycin يشبك في ال30S Ribosomal بتاعها على عكس الباقيين كلهم، الباقيين كلهم متخصصين في ال30S بتاعة البكتيريا، انما الpuromycin متتخصص في ال30S بتاعة الprotozoa زي الleshmania وغيرو.

5️⃣gentamicin:

هفكرك برضو واقولك ان الgentamicin ده احنا جبنا سيرتو مع الفيديو اللي فات اللي هوه الvancomycin لو انته فاكر، الgentamicin ده مشهور انه combined usually with other antibiotics يعني مش بيستخدم لوحدو.

✅Subacute bacterial endocarditis (SBE):

لو واحد عندو (SBE) اللي هيه بين قوسين دلوقتي اتسمت infective endocarditis، قولتلك في الفيديو اللي فات ان في بعض الحالات في ال infective endocarditis بتحصل نتيجة ال staphylococci وقولتلك ادي علاجها **anti-staph.** **Penicillin** وممكن تستخدم كمان **vancomycin**...

بس هل اتفقنا ان الvancomycin لوحدو او دايماً يتاخد معاه

gentamicin⁉️

دايماً معاه gentamicin، يبقى ال gentamicin usually used in combination with other drugs in special infections زي حالة الSBE.

✅peritonitis:

واحد عندو peritonitis يعني عندو التهاب في الغشاء البريتوني للبطن نتيجة مثلاً اي حاجة جراحة وله حاجة المهم انه حصلو peritonitis، الperitonitis بقى mixed infection يعني كل انواع البكتيريا اللي في الدنيا تطلع على البريتون وتعملنا مشاكل..

فتلاقي الجراح اللي بيعالج الperitonitis بيدي برتوكول، يختار دواء للgram +Ve (يختار حاجة من عيلة الpenicillin) ويختار حاجة للgram -Ve فأكيد هيروح للaminoglycosides ويختار حاجة للanaerobic لأن الperitonitis ممكن تحصل بالanaerobic bacteria عشان الintestine مليانه anaerobic bacteria.

فهتختار كالآتي للmixed infection ده:

✅gram +Ve (حاجة من عيلة الpenicillin)
✅gram -Ve (gentamicin)
✅anaerobic (metronidazole)

🟨Adverse effects:

هنلخصها ف تلات حروف ***NNN***...

✅N : nephrotoxicity

انا قولتلك من شويه ان الaminoglycosides لما بتجي تخرج من الجسم، طريق الإخراج بتاعها الرئيسي الchannel الرئيسية الkidney، انما برضو هيه للأسف بتروح (لأنها شايله positive charge) فبتروح تمسك ف الproteins اللي في الkidney وتعملنا nephrotoxicity، هل هي reversible⁉️

آه ممكن تبقى reversible، اول ما تلاقي العيان كده اخد aminoglycosides تقوم تلاقي فيه اي علامات ان الكلى بدأ يحصلها مشكلة وقف الaminoglycosides على طول، لأن دي بقى تبقى reversible ف الأول انما لو استمريت انته بقى (لأنك مش مذاكر😁) واصريت وركبت دماغك وتقول لا انا اخدت aminoglycosides ومش هرجع ف كلامي...

لا ارجع فكلامك، لأن لو انته كملت الbinding بتاع الaminoglycosides في الprotein بتاع الkidney ده يبقى ***irreversible*** والعيان ده هتبقى الكلى عنده خلاص تعبانه اوي، وتزيد الnephrotoxicity دي اوي وتبقى كارثه لو انته بتدي الaminoglycosides مع دواء تاني nephrotoxic..

يعني مثلاً كتبت للعيان aminoglycosides مع Cephalosporins ارجع كده للcephalosporin هتلاقيه nephrotoxic يبقى كده الاتنين مع بعض انته بتزود فرصة الtoxicity وهتضيع الkidney.

وكمان الnephrotoxicity تزيد ف الold age.

✅N : nerve toxicity

الcranial nerve اللي هوه ال8 nerve لو انته مذاكر anatomy كويس هتعرف ان له two division اللي همه auditory division و vestibular division يعني في فرع مسؤول عن السمع وفرع مسؤول عن التوازن..

الaminoglycosides بتروح للinner ear وتعمل toxicity للauditory nerve وللvestibular كمان فتلاقي مع الوقت كده يحصل deafness، وحتى انا قولتلك من شويه لو ست pregnant وخدت من الأدوية دي ممكن الطفل بيتولد ب congenital deafness، فإذن الأدوية دي هتعمل toxicity للcranial nerve (nerve 8) فممكن هتعمل:

💥Hearing loss
💥vestibular disturbance

ال vestibular disturbance يمشي العيان مش متزن يقولك عندي دوار، هتسألني it is reversible⁉️

هقولك آه ممكن في الأول reversible، يعني الحق نفسك كده اول ما تحس ان العيان عنده دوار او عنده something wrong وقف الدواء على طول لأنك برضو لو استمريت هتبقى irreversible ويفقد العيان ده السمع بتاعه الى الأبد، خلاص انته قضيت عليه وما عادش بيسمع حاجة.

في ناس بيقولوا ان ال aminoglycosides بتبوظ ال inner ear لأنها بتتجمع جوا حاجة اسمها perilymph، لما بنجي نرسم ال inner ear ايام الفسيولوجي كنا بنرسمها ،في سائل محوط حاجة اسمها hear sense اللي هيه الخلايا المسؤولة عن انها تلقط الإشارات بتاعة السمع ..

ال hear sense دي بتدمر بال aminoglycosides لأن ال aminoglycosides دي بتتحوش في ال perilymph، ال perilymph اللي هيه الميه اللي هنا دي وبتعمل permanent toxicity لل hear sense ف العيان يفقد السمع عشان الحكاية دي، والحكاية دي gradual بتحصل مع ال dose ومع الوقت، بتحصل لما بتركب دماغك وتفضل تدي aminoglycosides لعيان وهوه يقولك يدكتور انا مش سامعك يقولك لا ي عم ده انته تسمع زي الفل وهوه فقد السمع بتاعه.

✅N : Neuromuscular block (NMBs)

لاحظنا ان في بعض العيانين بعد ما بيقوم من الجراحة، يعني مثلاً اتعملو جراحة وبعد الجراحة postoperative period تيجي تعملو assessment بتلاحظ عندو ***muscle weakness*** لو انته واد مذاكر ومعلم هتبقى عارف ان الmuscle weakness ده مسؤول عنه ان المريض ده مكتوبله aminoglycosides ...

والaminoglycosides معروف انها بتروح لل neuromuscular junction وتقفلو فممكن تعمل muscle weakness، طيب هل الmuscle weakness ده dangerous ويخض⁉️

لا ما يخضش ولا حاجة، بس انته تبقى عارف ان ال muscle weakness نتيجة ان الaminoglycosides هيه اللي عامله المشكلة، الا اذا كان هذا المريض عنده myasthenia gravis يعني هوه مش ناقصك هوه من الأصل عندو ضمور وضعف في العضلات، فيبقى الaminoglycosides تضر المريض ده جداً.

نرجع برضو لأساتذتنا بتوع الجراحة، همه اللي اخذوا بالهم من الحكاية دي، كانوا اساتذتنا بتوع الجراحة يقولولنا بنلاحظ ان العيان اللي خد aminoglycosides بdose طويل شويه...

نلاحظ ان التنفس بتاعو بيبقى فيه بطئ، حركة الdiaphragm بنفسها فيها مشكلة، ممكن العيان ده ميعرفش ياخد نفسو حتى بعد العملية لو هوه myasthenia gravis او عندو something

aminoglycosides في العضلات بتاع الجسم وخد wrong ويبقى مش قادر يحرك paralysisهيبقى خطير اوي ويوصل لل حاجة بجسمو، نقدر ننقذو⁉️

✅آه.. اديلو حاجة فيها calcium مثلاً أل calcium gluconate الكالسيوم معروف انه بيروح يشتغل على ال neuro muscular junction وبيزود ال force of muscle contraction.

✅تديلو ***Neostigmine*** اللي هوه من عيلة ال cholinomimmetic drug زمان اوي في الشابتر بتاع ال Autonomic، ال neostigmine ده ممكن بيزود ال acetylcholine في ال neuromuscular junction وبيعمل reversal للحاجة اللي انته عملتها.

⬜Contraindications:

1️⃣Renal problems:

ال aminoglycosides ممنوعة في مرضى ال renal problems ليه⁉️

الأدوية دي معروف عنها انها nephrotoxic، طيب افرض اني محتاجها؟!! مفيش افرض في دي لأن ال aminoglycosides مش هيه الوحيدة اللي تشتغل على ال gram negative، احنا عندنا 500 دواء تاني افضل منها على ال gram negative...

فلو العيان عندو اي مشكلة ف الkidney انته خلاص انسى خالص كلمة aminoglycosides وانسى انك تكتبها مع دواء زي الcephalosporin عشان موضوع الnephrotoxicity.

2️⃣Auditory problems:

بما انهم بيعملوا autotoxicity فهمه ممنوعين ف أي عيان عندو auditory problems او vertigo يقولك العيان انا عندي دوار دايماً، تبقى انته عارف ان الأدوية دي بتزود الnerve toxicity في الcranial nerve تحديداً.

ولو حتى انته كتبتها اياك تكتبها مع الdiuretics اللي هيه الLoop diuretics (لو انته فاكر الLoop diuretic كانت بتعمل Autotoxicity).

3️⃣myasthenia gravis:

ممنوع في حالات الmyasthenia gravis او المريض اللي عندو اي مشكلة في الmuscles، تاخد بالك برضو لو انته دكتور تخدير لأن دكتور التخدير ساعات يدي العيان من عيلة الcurare...

الcurare وعيلتو انته بتديهم عشان تعمل muscle relaxation قبل الجراحة مش كده، طيب انته لو اديت curare بقى تاخد بالك

ان المريض ده ما يتكتبلوش ف نفس الروشته
aminoglycosides لأنها بتعمل Neuromuscular block.

4️⃣combination:

تاخد بالك ان الaminoglycosides ما يتخلطش مع اي دواء تاني ف السرنجه (ما تتخلطش ف نفس الsolution)، يعني مثلاً postoperative انته معلق للمريض 500ml من الglucose..

ما تجيش تضيفلو فنفس الsolution اي واحد من عيلة الaminoglycosides وتقوم مثلاً خالط معاه دواء تاني من عيلة الpenicillin، هوه مفيش مانع انك تخلط انما هتحصل المشكلة لو في نفس الsolution ف نفس السرنجه، ليه بقى⁉️

لأن الaminoglycosides زي ما اتفقنا شايله positive charge سموها polycationic والpenicillin معظم انواعه شايله negative charge يبقى حضرتك ناوي تعمل complex in-vitro بيسموها كده..

يعني ايه comlexing in-vitro⁉️

يعني حضرتك اديتني aminoglycosides شايله positive charge مع penicillin شايل negative charge في نفس الsolution ف هيمسكوا فبعض ويعملوا complex وكأن المريض مخدش حاجة...

وبالعكس ممكن يتأذى لأن الcomplex ده ممكن يعملوا مشكلة، بيحصلوا precipitation في اي منطقة في الlung وله في الkidney فيبقى ناخد بالنا من الحكاية دي انه not combined any type of aminoglycosides مع غالبية انواع الpenicillin عشان موضوع ال physical electrostatic interaction ده.

نفس القاعدة بالنسبة للHeparin، الHeparin برضو من الحاجات اللي شايله negative charge، يبقى انا كأني بشاورلك على القاعدة.

💥الخلاصة:

Aminoglyco. + Cephalosp.⚠️❌❌ = ⬆️⬆️⬆️ nephrotoxicity

Aminoglyco. + Curare⚠️❌❌ = No effect

Aminoglyco. + Loop diuret. ⚠️❌❌ = ⬆️⬆️⬆️ autotoxicity

🟫administration:

هنتكلم على الdosing...
ازاي تدي aminoglycosides⁉️

الgentamicin بإعتباره اشهر واحد يبقى بيتاخد 5mg/Kg ، توزن العيان وتديلو 5mg، الgentamicin ده كان مشهور زمان الحقنة او الأمبوله فيها 80mg ف كنا بندي الgentamicin ونكتبه ف الروشته امبوله صباحاً ومساءاً...

لحد ما الأبحاث الجديدة قالت لا كده غلط انك تدي gentamicin صبح وبالليل لا ده غلط، انته عايز حاجة احسن من كده ادي الdose كاملة single dose/day، يعني انته كنت ناوي تديلو 80mg حقنة الصبح و 80mg حقنة بالليل (160mg) قالوا لا.. ادي الgentamicin حقنة مرة وحده ف اليوم بجرعة 160mg، طيب ليه⁉️

قالوا لأنه اكتشفنا الآتي..

✅ ان الaminoglycosides دي لما تعمل killing للبكتيريا، النظام بتاعها في الkilling هوه النظام اللي تكلمنا عنه في الintroduction اللي كان اسمو concentration dependent killing، يعني ايه concentration dependent killing⁉️

يعني بتموت اكتر كل ما الconcentration بيبقى عالي، انما مهياش time dependent يعني هيه ما بتقتلش مع الوقت لأ، وبالتالي لما تدي single dose ب high dose افضل ما تعمل

...على صباحاً ومساءاً fragmentation of dose

✅ الsingle dose دي اللي هيه 160mg اللي اديتها على بعض دي ما بتبقاش nephrotoxic زي ما تدي 80mg صباحاً ومساءاً، يعني همه ال 160mg العيان خدهم كده وله كده، انما تقسم ال 160mg على 80mg صباحاً ومساءاً بتبقى more nephrotoxic.

آخر ملاحظة يا شباب جات في ذهني دلوقتي لأنه كانوا زمان بيسألوا فيها، ساعات أحياناً الchildren يحتاجوا dose أعلى من الكبار، يعني دي (160mg) الdose بتاعة الadult، عارف لو كان ده child اللي بياخد aminoglycosides ممكن بدل ال5mg/kg تبقى 7mg/Kg للأطفال، ليه⁉️

كانوا بيقولوا ان جسم الطفل الصغير نسبة الميه اللي فيه اكتر، يعني انته لو بتاخد جسمي انا وتحللو وتشوف نسبة الميه قد ايه والtissue قد ايه هتكون نسبة معينة، الطفل بقى نسبة الميه في الأنسجة اللي ف جسمه الميه اكتر، وانا قولتلك ان الaminoglycosides بتدوب ف الميه، بما ان جسمو فيه ميه اكتر فهيحتاج dose بنسبة أعلى من الكبار، ف بدال ما تدي 5mg/ Kg هتدي 7mg/Kg.

💥الخلاصة:

Administration of gentamicin:

✅adult: 5mg/Kg
✅child: 7mg/Kg

.. نهاية ألمحاضرة ألخامسة✅❤️🤝..

antimicrobial drugs

Macrolides

د. عبدألمتعال فوده

تفريغ ألطالبة: ميمونة عبدألحميد سعيد

وَفَوقَ كُلِّ ذي عِلمٍ عَليم

Macrolides (Lecture 6)

النهارده هناخد العيله دي عيلة الMacrolides، واحنا ماشيين عايز تاخد بالك من الفروقات بين العيلة دي وعيلة الaminoglycosides، نتعرف على العيلة الاول كده وبعدين نشوف بقية العناوين اللي احنا متعودين عليها..

افراد العيلة دي ..

✅Erythromycin (**prototype**)
✅Clarithromycin
✅Azithromycin
✅Roxithromycin

الprototype اللي هوه الErythromycin ده اول واحد اكتشف، وطبعاً هوه جاي من بكتيريا والبكتيريا برضو اسمها mycis عشان كده اتسمى erythromycin، وانا قولتلك المرة اللي فاتت انك هتسمع mycin دي كتير فما تتلخبطش.

الErythromycin ده prototype بعدين طلع فيه عيوب فصنعو semi-synthetic منو زي ال Clarithromycin, Azithromycin, Roxithromycin، الاربعة دول همه الأربعة المشهورين جداً في الMacrolides، يعني معظم الكتب هتلاقيها كاتبه الأربعة دول، هل في غيرهم؟ آه في غيرهم بس همه دول المهمين ودول اللي موجودين ف معظم المصادر.

ولو انته هتسألني مين أهم واحد فيهم⁉️

هيبقى الAzithromycin ده، لأن معظم الأسئلة هيه بتبقى جايه في الAzithromycin لأنه أهم واحد فيهم.

معدلة 10:28 م 1

🟫chemistry:

بص كده معايا على ألرسم ده (لاحظ الرسم اسفل البوست)
آدي قدام حضرتك الأربعة اللي همه الMacrolides
الأربعة المشهورين..

- erythromycin
- Clarithromycin
- Azithromycin
- Roxithromycin

بص كده على الErythromycin مثلاً هتلاقي انا راسملك
الring الكبيرة اللي هيه مكونه من member-16
او 16 ضلع دي، الring دي اسمها macrolactone
ring ومن هنا جات التسمية اللي هيه Macrolides،
الmacrolactone ring دي شابك فيها اتنين
molecules من الsugar.

برضو انا كاتبلك تحت كل واحد الmolecular weight
ليه⁉️

لأن انا لفت نظرك في الفيديو بتاع الvancomycin
واحنا بنشرح الvancomycin، يومها قولتلك ان
الideal drug عشان to be absorbed orally ويمتص
كويس completely 100%، الM.wt ما يجبش يزيد
عن 500، كل ما يزيد عن 500 يبقى امتصاصه قليل شويه
ومش هيعدي الBBB بسهولة.

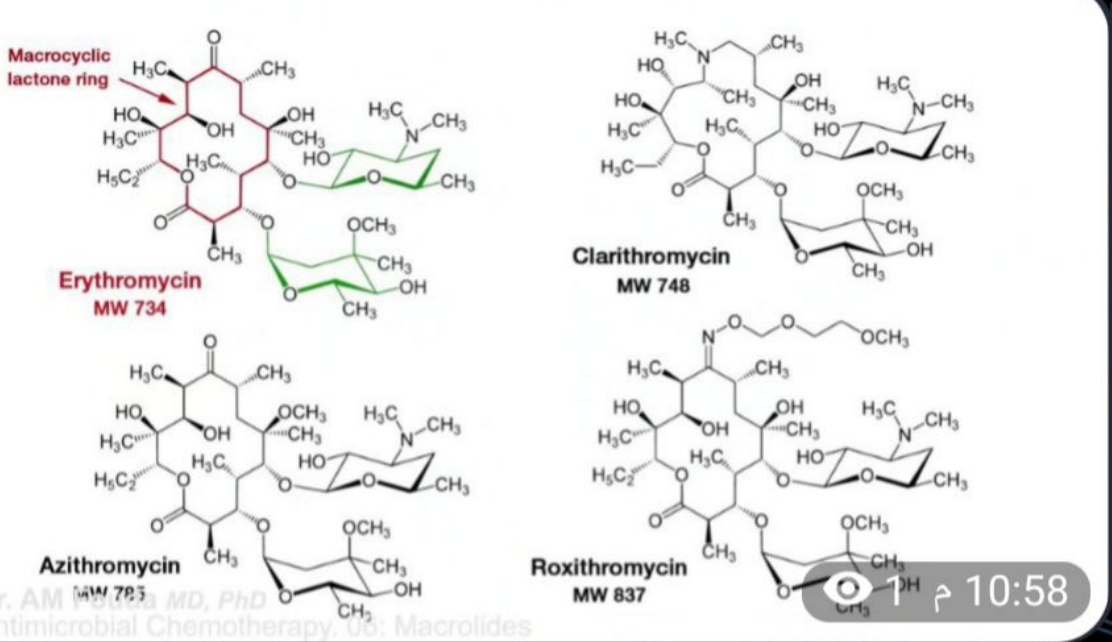
فشوف مثلاً الErythromycin لأن
الmacrolactone ring اللي انته شايفها دي كبيرة
جداً ف الM.wt بتاعه مثلاً 734Da طبعاً تخطى
500Da أهو، الclarithromycin اتقل شويه
748Da، الAzithromycin بيساوي 785Da،
الroxithromycin اتقل منهم كلهم 837Da.

✅erythromycin (734 Da)
✅Clarithromycin (748 Da)
✅Azithromycin (785 Da)
✅Roxithromycin (837 Da)

انا بلفت نظرك برضو وبطمنك ان مستحيل حد يسألك في
اللي بقولو ده، احنا يا شباب كناس بتوع طب او خريجين
طب ما بنبقاش شطار ف الكيمياء ولا بنسألش فيها الا
فيما يخصنا بس، ف هوه حتى مش هيقولك ارسملي
الstructure استحاله...

انما انا جايبهولك عشان اقولك التسمية جات منين وعشان
الفت نظرك ان الM.wt تخطى 500Da فطبيعي يبقى
الabsorption بتاعهم قليل ومش هيعدي الBBB
بسهولة، ده كل اللي انا طالبه منك في هذا الشكل.

معدلة 10:40 م 1



10:58 م 1

⬜Pharmacokinetics:

⭕Absorption:

اتفقت معاك في الabsorption بتاعهم انه بما انه الM.wt تخطى ال500Da يبقى الabsorption بتاعهم poor (هوه هيمتص Oral مفيش مشكلة لكن الإمتصاص بتاعهم قليل شويه مش complete مش 100%).

ده مش بس كده..

ده الfood لو انته بلعت القرص بعد ما تتغدى مباشرةً، الfood كمان بيقلل الabsorption، مهو الabsorption من الأصل فيه مشكلة والfood كمان يقللو، فلما طلعو الErythromycin في بداية ألخمسينات كانوا بينصحوا ألناس يقولك ابلع القرص على معدة فاضيه، ليه يسيدي⁉️

قالك عشان الabsorption، علشان الfood بيقلل الabsorption، اما بلعوا القرص على معدة فاضية عملهم severe gastric irritantion و gastric upset، قالوا طيب ما احنا كده وقعنا فمشكلة...

احنا كده عايزين بقى حاجات semi-synthetic وهوه ده السبب اللي خلاهم يعملوا حاجات semi-synthetic بحيث انهم يقدروا ياخدوها مع الfood لأن عائلة الMacrolides يا شباب كلها بتعمل irritation للstomach مينفعش تبلعها على معدة فاضية، لازم العيان ياكل حاجة حتى لو لقمة عيش صغيرة.

فكان الأصل الErythromycin لما يتبلع حتى مع حاجة بسيطة كده، كان الabsorption ما بيبقاش فيه مشكلة، انما الحاجات الجديدة الحاجات الsemi-synthetic دي (Azithro, Roxithro, clarithro) الabsorption بتاعها افضل من الErythromycin حتى لو معاها food.

⭕distribution:

1️⃣ blood brain barrier:

هل انته متوقع انهم هيعدوا الBBB⁉️

الإجابة لأ مش هيعدوا الBBB بسهولة، هيعدوا بس بكميات قليلة جداً، مهو يا شباب القانون اللي بيسري على الabsorption غالباً بيسري على الBBB، ف همه هيعدوا الBBB بس بكميات قليلة جداً (لا تتخطى ال5%)...

فإنته مش هتعرف تعالج بيهم عيان عندو CNS infection مثلاً عيان عندو meningitis مهتعرفش بقى تديلو الMacrolides، الا اذا كنت ناوي تديها parentral او intrathecal انما oral مش هيعدوا.

2️⃣placenta:

يعني همه دلوقتي معدوش الBBB بكفاءة، هل هيعدوا الplacenta⁉️

آه همه يعدوا الplacenta كتير، لكن لحسن الحظ ***they aren't teratogenic*** (ده مهم وبيجي اسئلة فيه كتير) لو ست pregnant ومحتاجه antibiotic من عيلة الMacrolides زي ما هنشوف دلوقتي ان في infections ما بتتعالجش الا specifically بالعيله بتاعة الMacrolides دي...

لو الست الpregnant دي احتاجت Macrolides متخافش مفيش مشكلة، بس انصحك اما تدي erythromycin او Azithromycin (همه الاتنين دول بيتاخدو في الpregnancy ودول اللي اتعمل عليهم دراسات كافية وثبت انهم ما بيعملوش مشاكل).

💥الخلاصة:

الأدوية الأكثر اماناً للمرأة الحامل من عيلة الMacrolides:

✅erythromycin
✅Azithromycin

انما الاتنين الباقيين (Clarithr, Roxithro) همه في الanimal studies معملوش مشاكل في الpregnancy معملوش teratogenic effects ما أثروش على الجنين ده في الexperimental، انما معندناش sufficient human studies تخليني أحلف ان همه آمنين في الpregnant لا معندناش الحكاية دي.

فإذن خليك دايماً في الاتنين اللي همه اتعمل عليهم تجارب (erythrom, azithrom) ودائماً احنا بنحب ندي الAzithromycin ده لأنه اقوى كتير من الErythromycin، يبقى ده ما يخص الplacenta.

3️⃣body fluids:

بعد ما شفنا الM.wt اللي هوه 730Da او 750Da وهكذا هل همه هيقدروا يوصلوا للأنسجة بكفاءة⁉️ يعني هل همه هيروحوا للbody fluids كلها وهينتشروا بكفاءة تخليني اعالج بيهم infection في اماكن مختلفة من الجسم⁉️

الإجابة yes فعلاً بيوصلوا ب good concentration للmost tissue fluids، يعني مثلاً من أكتر الحاجات اللي تغلس معانا ف العلاج موضوع الprostate الناس اللي عندهم chronic prostatitis، الدواء عشان يوصل الprostate يعني دي حاجة صعبة جداً انه يوصل لها..

الMacrolides بتوصل بكفاءة للmost body fluids including prostate تروح للprostate كويس اوي، بتروح للlung بتروح للliver بتنتشر في الجسم، هيه بس كانت مشكلتها مع الBBB.

4️⃣ Half-life of Macrolides:

فوجئنا بنقطة ممتازة تميز هذي العيلة (Macrolides) يعني حاجة مميزة جداً لعيلة الMacrolides، ايه هيه ⁉️

ان الدواء بيتركز جداً جوا الneutrophils او الmacrophage والPolymorphnuclear (PMN) ، الأدوية دي بتاع عيلة الMacrolides بيحصل لها selective distribution جوا الخلايا دي، ده معناه ايه ⁉️

معناه انه هتبقى زي طلقة الرصاص، لأنه اما يكون عندي infection بيكون دايماً في الinfection دي inflammatory cells جايه زي الجيش كده بيحصل تجييش لخلايا المناعة مكان الinfection...

يبقى الدواء كان بيروح لمكان الinfection بيروح للbody fluids وكمان بيضاف الى كون الدواء بيتركز جداً جوا الneutrophils، والneutrophils هتشيل الدواء زي التكسي كده وتروح بيه لمكان الinfection، دي ميزة خطيرة جداً.

الميزة التانية كمان.. ان دي الأدوية بيبقى لها Long Half-life او عايز تكون أكثر دقة لها Long biological Half-life، كلمة biological دي تفرق، يعني ايه biological Half-life⁉️

يعني ممكن الدواء بعد ما تديه ما تلاقيهوش كتير في الcirculation مهتلاقوش ف البلازما، يعني تبلع القرص مثلاً وبعد فترة تيجي تشوف الplasma concentration مش هتلاقيه كتير، ليه⁉️

لأن معظمه راح اتركز في الneutrophils، والneutrophils شالتو وراحت بيه للأماكن اللي فيها infection، اذاً هوه ايوه مش موجود كتير في الcirculation ف البلازما (الHalf-life بتاعو قصير في البلازما)...

انما الbiological Half-life بتاعتو طويلة جداً ولذلك الأدوية دي يا شباب غالبيتها بيتاخد قرص واحد ف اليوم يعني قرص مرة وحدة يومياً تكتب كده للعيان.

💥الخلاصة:

✅ BBB : poor (5% only)
✅ placenta: Not teratogenic
✅ body fluids : good conc.
✅ Half-life : Long biological Half-life

⭕Metabolism:

معندناش فيه ملاحظات كتير، الmetabolism بتاعهم في الliver.

⭕excretion:

عيلة الMacrolides يا شباب ما بتخرجش عن طريق الkidney مش زي الaminoglycosides، افتكر بقى ان العيلة اللي فاتت الaminoglycosides كانوا بينزلوا mainly عن طريق الkidney ومش بس كده، ويومها قولتلك بينزلوا unchanged يعني الدواء زي ما هوه مهواش metabolite.

هنا بقى الMacrolides الrenal excretion بتاعها very small يعني مثلاً الErythromycin ال شويه اللي بينزلوا عن طريق الurine لا يتخطوا 5% من الdose اللي انته مديها، على افضل الفروض يا اخي الحاجات التانية لا تتخطى 28% اذن ده بيشاورلنا على ان انا مش هقدر اعالج بيها UTIs لأن الكمية اللي بتنزل في الurine كمية insufficient انها تعالج.

الحاجة التانية برضو اللي هلفت نظرك اليها.. بالمناسبة طالما احنا في المنطقة دي يعني (Renal excretion) ان انا بعد شويه هقولك ان الMacrolides متخصصة على الgram positive..

وانا في الفيديو اللي فات (:aminoglycosides Lecture 5) لفت نظرك الى ان معظم البكتيريا اللي بتعمل UTIs بتبقى gram negative زي الE.coli والklebsilla والproteus كل دي gram negative، انما العيلة دي هتشتغل اكتر على الgram positive.

يبقى كأن في سببين دلوقتي تخلي الممتحن يسألك، ليه انا مقدرش استخدم العيلة دي (Macrolides) في علاج الUTIs على عكس العيلة اللي فاتت (aminoglycosides)⁉️

قولوا عشان سببين:

✅ السبب الأولاني: عشان الfraction اللي هيه excreted في الurine قليلة جداً (5%) متزيدش عن كده.

✅ السبب التاني: ان العيلة دي (Macrolides) متخصصة اكتر على الgram positive في حين ان معظم البكتيريا اللي بتعمل UTIs هيه gram negative.

اومال همه بيخرجوا عن طريق ايه اذا ما بيخرجوا عن طريق الurine⁉️

بيخرجوا عن طريق الLiver يا شباب، الأدوية دي بتروح تتركز ب High concentration في الLiver، يعني من ضمن الtissues اللي بتاخد نصيب وافر من الأدوية وبتتخزن فيها الLiver، الliver لما الدواء بيتخزن فيه بكميات كبيرة بيخرجوا عن طريق الbile...

فيبقى كأنه معظم الexcretion أو 90% منه excreted through the bile، الbile بقى هترمي الدواء على الintestine بص للي يحصل بقى..

الكلام ده احنا شرحناه زمان في الفيديوهات بتاع ال general pharmacology لما قولتلك ان بعض الأدوية اما بتبقى biliary excreted ممكن تاني يحصل لها absorption لل intestine وتدخل على ال portal vein وتروح لل liver تاني)..

يبقى ال liver لسا رامي الدواء وبعد شويه تلاقيه راجعله، ده اسمو ايه لو انته فاكر⁉️ اللفه دي من ال liver لل intestine ويرجع تاني لل liver كنا نسميها ***enterohepatic circulation***.

💥الخلاصة:

Excretion of Macrolides mainly by:

✅Liver (biliary)

هل الكلام اللي احنا بنقوله ده له اهمية⁉️

آه له اهمية، له اهميتين الحقيقة:

💥الأهمية الأولى: ان اي دواء بيحصلو الحكاية دي (enterohepatic circulation) ده معناه انه بيفضل في الجسم فترة اطول، وده كمان سبب وجيه اني اقولك ان الأدوية دي ليها long Half-life تفضل في الجسم فترة طويلة عشان كده بديها **single dose/day**.

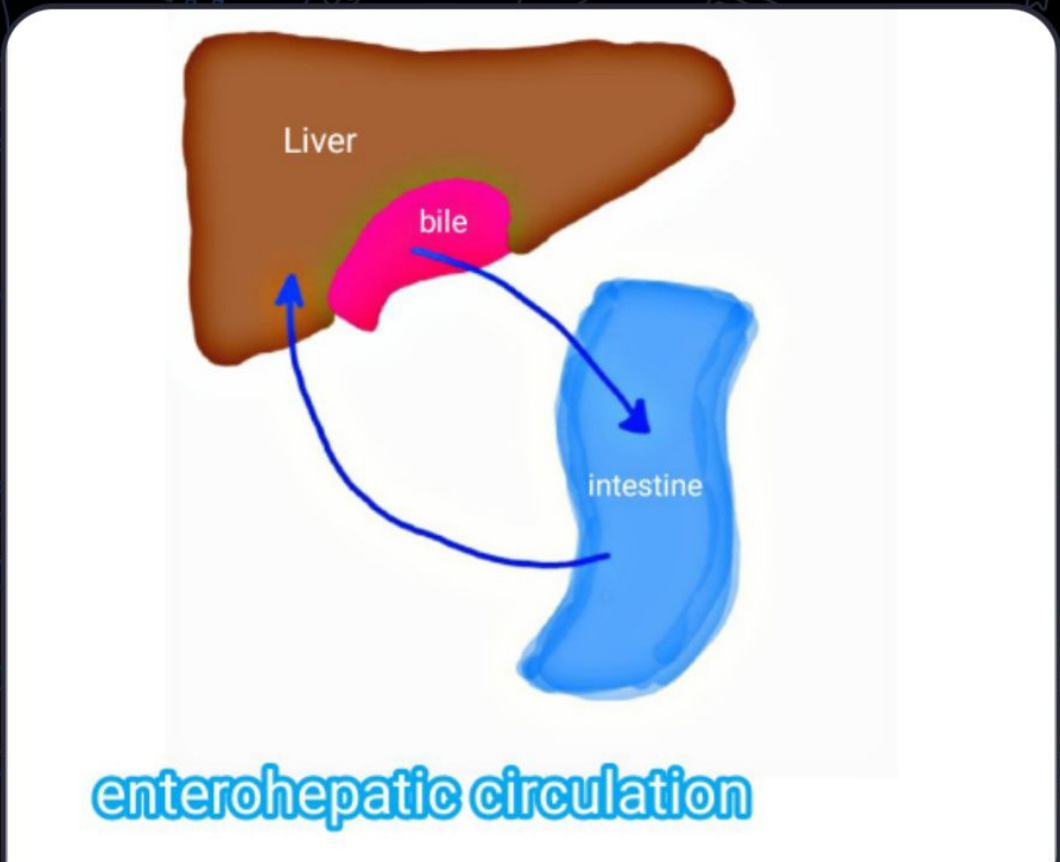
💥الأهمية التانية: ان الأدوية بما انها كل شوية بتنزل في الintestine وترجع للliver تاني يبقى كده كأنو الliver مش قادر يتخلص منها بسهولة، ده معناه ايه⁉️

ده معناه انه غالباً الأدوية دي هتبقى حمل تقيل على الliver، يعني العيان اللي عندو مشكلة ف الliver بلاش تديلو الأدوية دي، لأن الliver شايل الليلة كلها زي ما انته شايف كده (الliver الدواء متركز فيه وكل ما يحاول يخرجو جزء بيرجعلو تاني)...

فيبقى مع الوقت متستغربش بعد شويه لو قولنالك في الadverse effect ان عيلة الMacrolides هيه ***hepatotoxic*** وممكن يعملو وممكن يعملوا حاجة اسمها cholestatic jaundice في الliver ويؤذولنا الliver لو اتاخدو لفترة طويلة لأن الliver زي ما انته شايف مش قادر يتخلص منهم بسهولة.

كده احنا تكلمنا على معظم الkinetics النقاط اللي تهمني واللي اي ممتحن ممكن يسألك فيها سواء oral exam يناقشك فيها او في صورة MCQ.

معدلة 6:50 م 1



Enterohepatic circulation of Macrolide drugs

⬜Mechanism of action:

المرة اللي فاتت الفيديو اللي فات قولتلك انه عيلة الaminoglycosides آدا أل Ribosome أهو قطعتين (لاحظ الرسم اسفل البوست) قطعة اسمها 30S وقطعة 50S...

قولتلك الفيديو اللي فات ان الaminoglycosides كانت بتيجي تربط في ال30S ب irreversible bond لو انته فاكر، وكونها irreversible bond ده بيخليها strong وبيخليها bactericidal الكلام ده قولناه ألفيديو اللي فات (فلاش باك بسيط عن الaminoglycosides)..

انما النهارده بقى لأ مش هقولك ان عيلة الMacrolides بتشبك في ال30S لأ، دي بتمسك المرة دي ف ال50S ribosomal subunit، طيب هل لما تمسك في ال50S الbinding دي او الbond اللي بتعملها very strong ⁉️

الإجابة لأ، ده الbond اللي بتعملها weak bond و Reversible، طيب كده انته تقدر تجاوبني لو سألتك هل الMacrolides بيعتبر bactericidal وله bacteriostatic⁉️

الإجابة هتبقى ***bacteriostatic*** لأنها ماسكه ف ال50S ب weak bond، انما ممكن تبقى bactericidal ونمشي مع القاعدة اللي بتقول ان غالبية الأدوية اللي بتشتغل على protein synthesis اذا الdose بتاعتها زادت اوي ممكن تتحول لbactericidal.

يبقى الMacrolides هيه في الأصل bacteriostatic انما لو انته زودت الconcentration اوي ممكن تتحول إلى bactericidal يبقى ***<u>concentration dependent</u>***، مش بس كده.. وممكن تبقى bactericidal او bacteriostatic اعتماداً على الorganism نفسو..

يعني دلوقتي متقدرش تجاوبني اجابة قاطعة لو انا سألتك وقولتلك الMacrolides it is bacteriostatic or bactericidal⁉️ لو انته عايز تبقى علمي اوي في الإجابة هتقولي والله القاعدة بتقول ان الMacrolides هتبقى bacteriostatic لأنها شغاله على ال50S وبتعمل weak bond مع ال50S...

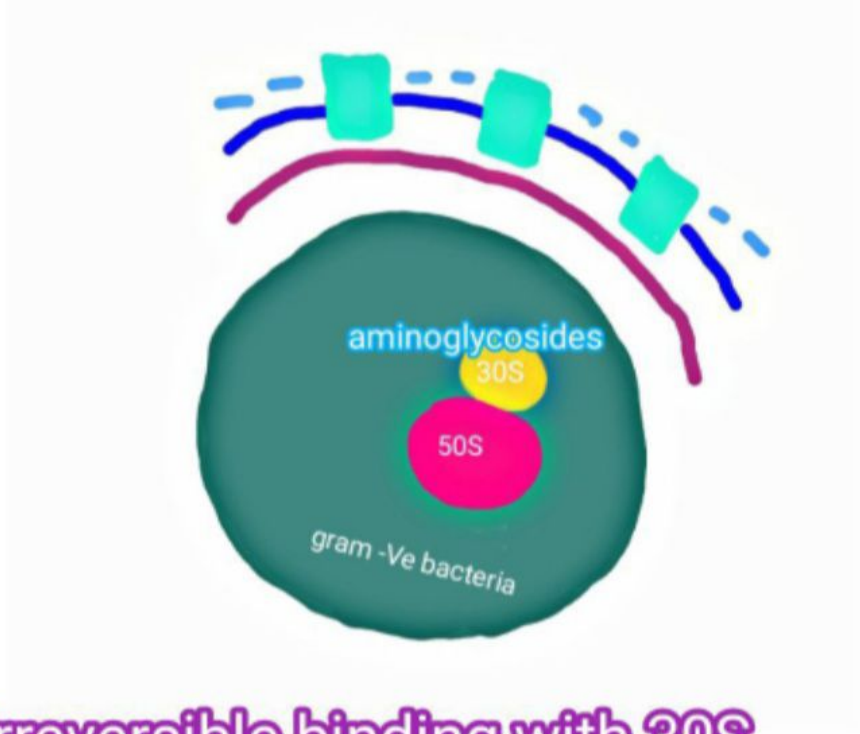
انما يدكتور لو الconcentration بتاعها زاد هتتحول لbactericidal، هقولك على الإطلاق⁉️

هتقولي لأ برضو ده يعتمد على الorganism، في organism مهما تدي concentration الأدوية دي مش هينفع انها تبقى bactericidal معاه يعني مش هتبقى bactericidal (هيه هتفضل bacteriostatic حتى في الhigh dose)، وفي organism هيموت بسرعة لو زودت الconcentration شويه.

فالحكاية...

✅depend on the concentration
✅type of organism

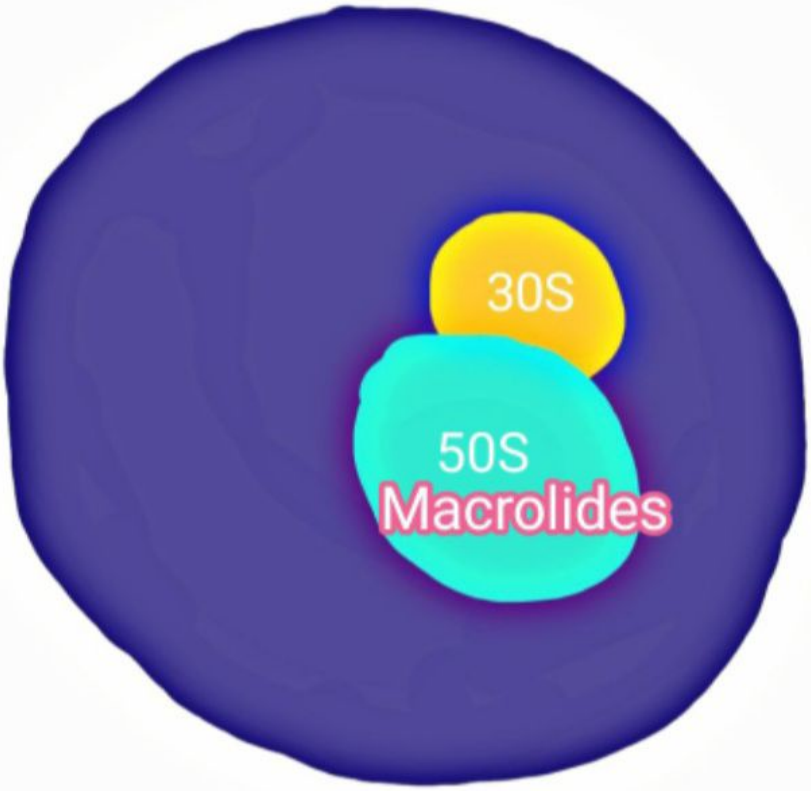
يبقى ده بالمقارنة مع الaminoglycosides، افتكر كده ان الaminoglycosides كانت bactericidal على طول الخط في كل الconcentration مش كده لأنها بتعمل irreversible bond مع ال30S.



Irreversible binding with 30S

فلاش باك (aminoglycosides)

معدلة 9:26 م 1



Reversible binding of Macrolides

9:36 م 1

بص بقى هلفت نظرك لحاجة هيه مش مهمة اوي، لكن عشان وانته بتذاكر لو خطرت في بالك متحترش كتير، انته تحس ان انا النهارده ما فصلتش يعني اما جيت في الaminoglycosides كنت بفصل وقولتلك ازاي الأدوية اخترقت الmembrane ومش عارف ايه...

انما احنا هنا في الMacrolides ما جبناش سيرة الأدوية دخلت ازاي من الcell wall، ما بنجيبش السيرة دي خالص ولا بنتكلم عنها، ليه⁉️

لأن كتير من الأبحاث ما اهتمتش بحكاية ازاي الMacrolides بتخترق الcell wall وبتوصل لل50S، كل الكتب ابتدت من النقطة دي (الدواء يرتبط بال50s بدون معرفة ازاي اخترق الcell wall ووصل) انما هيه على اي حال بتدخل من certain pores في الcell wall بتعدي ببساطة شديدة جداً من دون اي مشاكل ومن غير ما يكون في active transport ولا حاجة.

طبعاً السؤال ده بيجيلك MCQ غالباً بيقولك..

Which of the following best describes the mechanism of action of Macrolides⁉️

وتبقى الإجابة they are bind to 50S ribosomal subunit and inhibit bacterial protein synthesis.

ده فيما يخص الMOA✅✅🤝..

🟥spectrum:

عيلة الMacrolides يا شباب شغاله اكتر على الgram positive, تقريباً بنسبة 85% على الgram positive وبنسبة 10% او 15% على الgram negative، فإنته هتعتبر اصلاً عيلة الMacrolides او mainly على الgram positive مش على الgram negative...

أحد الأسباب مثلاً انه مهياش شايله شحنة، الaminoglycosides بتاعة الفيديو اللي فات قولتلك انها polycationic كانت شايله شحنة موجبة اللي هيه الpositive دي وده اللي هيخليها تنجذب الى الgram negative bacteria على اعتبار ان الgram negative كانت شايله negative charge...

انما ادوية عيلة الMacrolides مهياش polar مهياش شايله شحنة ف مش هتروح اوي للgram negative انما هيه بتروح للgram positive اكتر، يبقى هيه effective على الgram positive.

الأهم من ده وده ان عيلة الMacrolides مميزة جداً انها بتجيب حاجة اسمها ***intracellular atypical organism***، بصو يا شباب عندنا بعض البكتيريا اللي حياتها عجيبة اللي بتبقى حية جوا خلايا جسمنا (ما بتعرفش تعيش الا جوا الخلايا).

آدا الcell (لاحظ رسمها اسفل البوست) بتاعة جسمك، تلاقي البكتيريا عايشه جوا الcell دي حاجة small كده (لاحظها باللون الأحمر) لأنها obligatory ما بتعرفش تعيش برا الخلايا، هيه تستعمل الcell بتاعتك عشان الreproduction بتاعها، فما تعرفش تعيش لوحدها كده برا، هيه مكتوب عليها تعيش جوا خلايا جسمك.

زي مين⁉️

هديلك امثلة....

✅chlamydia
✅mycoplasma
✅legionella

دول بيعيشوا intracellular جوا خلايا جسمك، ولو عايز حاجة تانية بس مهياش bacteria انما هيه protozoa او زي الأميبا كده بس مشتركة معاهم في كونها intracellular اللي هيه:

✅toxoplasma

عشان كده لما واحد يبقى عندو infection بإحدى هذي الorganism هيه مستخبيه جوا خلايا جسمك هتجيبها ازاي⁉️

متقوليش والله aminoglycosides مستحيل، لأن الaminoglycosides كانت شايله شحنة واختراقها للmembrane كان قليل جداً....

انما بقى النهارده عيلة الMacrolides مميزة جداً يعني دي ميزة خطيرة جداً فيها انها بتدخل جوا خلايا جسمك وبتجيب الorganism اللي مستخبي intracellular زي الchlamydia والmycoplasma والlegionella والtoxoplasma افتكرهم كده على بعض بجملة اسمها...

Calm my leg

✅Calm: chlamydia

✅My: mycoplasma

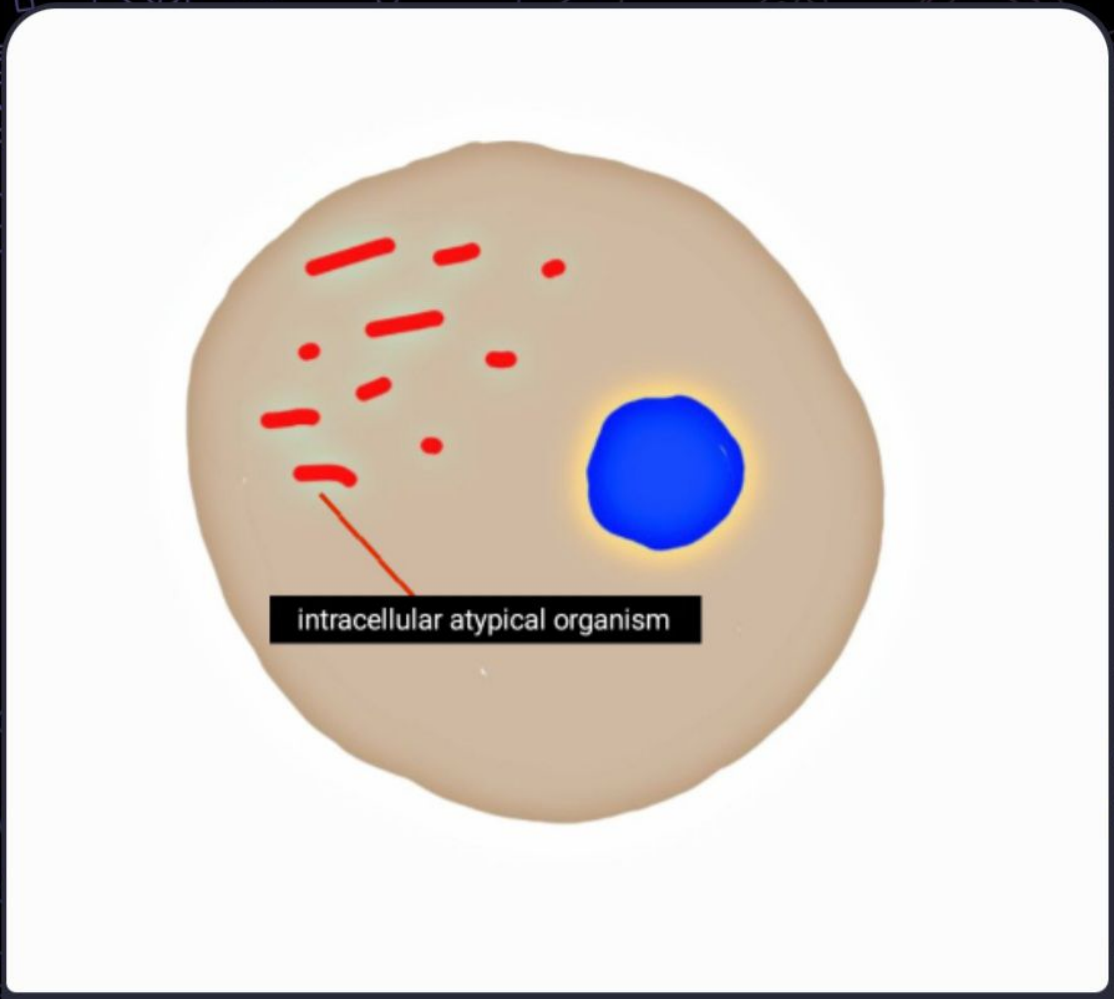
✅Leg: legionella

💥الخلاصة:

Spectrum of Macrolides:

✅mainly: gram positive (85%)
✅few: gram negative (15%)
✅special: intracellular atypical organism

معدلة 1:30 ص 1



Human cell containing (IAO) 2:16 ص 1

🟨Resistance of bacteria to Macrolides drugs:

هل الmicrorganism هيقدر يقاومها⁉️

آه هيقدر يقاومها بسهولة اوي، آدا ألRibosome ارسمهولك أهو (لاحظ الرسم أسفل ألبوست) انا قولتلك ان الMacrolides بتمسك هنا (50S) مش كده وبتمسك بreversible bond...

ف البكتيريا مع الوقت بتعمل تحور بسيط شوية modification بسيط لل site of binding ده وبالتالي الMacrolides ما بتعرفش تمسك ف ال50S.

طيب هل الresistance دي بتحصل بسرعة وله ببطئ ⁉️

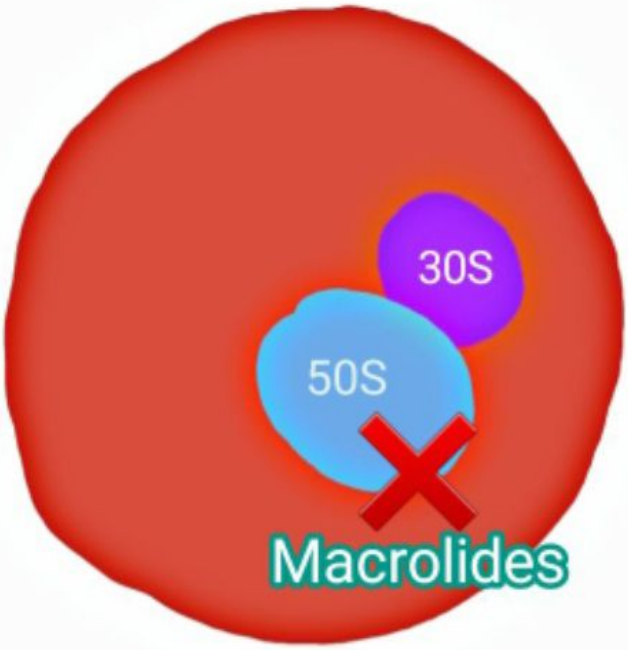
احياناً البكتيريا بتاخد resistance بعد سنين، انما هنا في حالة الMacrolides ممكن بعد 10 ايام فقط تاخد البكتيريا resistance من الMacrolides، ولذلك دايماً ننصح ي اخوانا ما تدوش Macrolides اكتر من المدة دي لسببين:

✅ السبب الأولاني آديني قولتلك البكتيريا بعد 10 ايام تاخد resistance.

✅ السبب التاني انه زي ما قولتلك الأدوية دي ممكن تؤذي الliver، ممكن تعمل مشكلة عشان موضوع الenterohepatic circulation ف ما نفضلش انك تكتبها اكتر من 10 ايام.

اللي عايز بس الفت نظرك اليه الى ان مقاومة البكتيريا للmacrolides سريعة وسهلة جداً عشان كده احنا بنحاول نوفرها اكتر للمريض اللي محتاجها وما نكتبهاش عمال على بطال، يعني احنا اذا استخدمناها عمال على بطال هتقل فاعليتها.

وهقولك حاجة بسيطة جداً طالما رجلي جات هنا، الErythromycin يا شباب اكتشف ف الخمسينات أهو النهارده معادش بيجيب نتيجة خالص مع اي مرض يعني معدناش نستخدمو، على الورق موجود في الكتب انما practically معدناش بنكتبو خالص لأنه معظم البكتيريا خدت منه resistance، حتى كدواء بيطري ما بيستخدمش خالص لأنه بيعمل مشاكل كتير وفنفس الوقت ما بيجيبش نتيجة خالص.



A genetic mutation occurs in bacteria that causes macrolides to be unable to bind to 50S

11:18 ص 1

عبدالمتعال فوده

🟦therapeutic uses:

1️⃣gram positive infections:

اي عيان عندو gram positive infections يبقى ال Macrolides هتبقى كويسه جداً فيها، هتقولي هل هيه first choice⁉️ هتقولي هل لو انا عندي مثلاً staphylococcal infection او streptococcal او pneumonia او غيره هل هيه هتبقى first choice⁉️

الإجابة لأ، هيه ما بتبقاش first choice غالباً، ال first choice غالباً penicillin او Cephalosporins، انما لو ال penicillin او ال cephalosporin فيهم ما يمنع استخدامهم كأن مثلاً يكون عندي allergy...

(وانا مرة اشرحلك الpenicillin & Cephalosporins
انا قولتلك ان في نسبة من الناس يبقى عندهم allergy
للpenicillin او الcephalosporin ميقدرش ياخدهم)
اذا صادفت ان في عيان عندو infection بgram
positive bacteria ومش قادر ياخد penicillin او
Cephalosporins اللي همه بيعتبروا الfirst choice
يأتي بعدهم الMacrolides بتبقى second choice.

اديني مثال على الgram positive infections ... زي
واحد يبقى عندو streptococcal infection اللي هيه
بتعمل tonsillitis، او pneumococcal infection اللي
بتعمل pneumonia، او staphylococcal infection
او ال diphtheria آدا عندك اربع انواع من الgram
positive infections.

💥الخلاصة:

🟨Gram ***positive*** infections:

✅streptococcal infection (tonsillitis)
✅pneumococcal infection (pneumonia)
✅staphylococcal infection
✅diphtheria

2️⃣Atypical infection:

اللي هيه الinfection اللي حصلت ب واحد من التلاته
اللي اسمهم ***calm my leg***...

✅chlamydia:

ال chlamydia يا شباب بتعمل نوعين من ال infection همه:

1️⃣ eye infection
2️⃣ genital infection

ال chlamydia دي بتعمل مشكلة في العين حتى بيسموها أحياناً رمد، وبتعمل genital infection وال genital infection اللي بتعملو ده very common حتى في اوروبا بيقولواً مثلاً في ال UK وحده من كل عشر سيدات مصابة بال chlamydia عندها chlamydia genital infection.

هنا في اسئلة الزمالة الإنكليزية تحديدا يعني لأن ال chlamydia دي عامله مشكلة في اوروبا وال UK وانجلترا، ف دايماً مفيش امتحان في زمالة بيخلو من سؤال سيرة ال chlamydia، اول ما تشوف كلمة ***chlamydia*** ...

طبعاً هوه مش هيجيبهالك كده chlamydia مباشرة انما هيقولك سيناريو كده وحده ست عندها urethral discharge و permanent micturation ومش عارف ايه، انته كده هتفهم من السيناريو ان عندها non-specific urethritis او حاجة يعني genital infection...

وهيقولك عملنا test ومش عارف ايه المهم اللي هتفهمو منها انها chlamydia وهيديلك اختيارات، دور على طول في الاختيارات على ال Azithromycin، طيب جايز يصعب عليك الأسئلة ويقولك ان الست دي pregnant قولو مفيش مشكلة كمان نديها Azithromycin لأن هوه بيعدي ال placenta بس هوه not teratogenic.

💥الخلاصة:

⭕genital infect. : Azithromycin
⭕genital infect. (pregnant): Azithromycin

✅mycoplasma:

الmycoplasma برضو نوع من البكتيريا صغيرة جداً جداً وبتعيش جوا خلايا جسمنا obligate intracellular وبتعمل دايماً pneumonia والpneumonia دي تبقى atypical (الatypical معناها تدي مضادات حيوية كتير ومتنفعش معاها لأن البكتيريا مستخبيه منك جوا خلايا الLung مينفعش معاها غير الAzithromycin ده او واحد من عائلة الMacrolides).

✅Legionella pneumophilia:

بتعمل مشكلة على طول في الLung بتعمل نوع من الpneumonia مشهور جداً ودايماً ده النوع من الpneumonia بيجي من الجو الرطب، ودايماً الcase سيناريو اللي بيجيلك في السؤال يقولك دايماً البكتيريا دي بتيجي من الair conditions اللي هيه ألتكييفات، اجهزة التكييف يا شباب دايماً بيبقى فيها ميه ورطوبة، وهذه البكتيريا بتعيش في الرطوبة والميه كتير.

عشان كده دايماً في الcase سيناريو هوه هيفضل يلك اربع سطور، سيبك من الأربع سطور خالص، اول ما يقول ان واحد كان قاعد في hotel آه hotel يبقى air condition وبدأ يكح و abdominal pain، على طول هوه بيشاورلك طالما hotel وتكييفات ومش عارف ايه يبقى هوه قصدو الpneumonia دي حصلت بالlegionella.

طيب نعالجها ازاي⁉️

نعالجها بالazithromycin لأن الAzithromycin متخصص لعلاج الlegionella لهذا النوع من الpneumonia، والنوع ده من الpneumonia حتى يسموه legioners disease لأنه مميز بشوية حاجات كده، العيان ده بيجيلو...

- abdominal pain
- hyponatremia

ف يا شباب الcase سيناريو لما ممتحن يحب يسألك هوه عارف ان انته شاطر وعايز يسألك سؤال بقى للناس الأقوياء ف هيسألك case سيناريو، الcase سيناريو هتفهم منه ان هذه السيدة مصابة بurethral discharge ده على طول بيشاورلك على الchlamydia، او يجيبلك case سيناريو تفهم منها انها مصابة بmycoplasma على طول Azithr.

معدلة 11:43 ص 1

عبدالمتعال فوده

3️⃣Clarithromycin:

الclarithromycin ده يا راجل يا طيب مش جبنا سيرتو واحنا بنشرح peptic ulcer (ارجع كده للفيديو بتاع الPU) وقولتلك ان الPU مسؤول عن احداثها بنسبة 95% بكتيريا اسمها ***helicobacter pylori*** (H.pylori)...

وقولتلك ان الH.pylori بكتيريا رخمه جداً ما بتموتش بسهولة، ما بتموتش الا بcombination بيتكون من تلات مضادات حيوية نحطهم مع بعض كان من ضمنهم ال ***Clarithromycin***، الclarithromycin ده مميز بتأثيرو على الH.pylori.

4️⃣toxoplasmosis:

قولتلك انها من الorganism الintracellular وطالما intracellular ما يجيبهاش الا عيلة الMacrolides.

معدلة 12:40 م 1 👁

عبدالمتعال فوده

💥الخلاصة:

1️⃣gram positive infection:

✅1st choice: penicillin OR Cephalosporins
✅2nd choice: Macrolides

2️⃣Atypical infection:

✅chlamydia: Azithromycin
✅mycoplasma: Azithromycin
✅Legionella: Azithromycin

3️⃣ Peptic ulcer:
✅Clarithromycin

4️⃣toxoplasmosis:
✅Macrolide drugs

12:51 م 1 👁

⬜Adverse effects:

عندي حاجات مهمة وحاجات مش مهمة..

1️⃣الحاجات اللي مش مهمة: ان العيلة دي كلها بتعمل epigastric pain أو GIT upset، يعني العيان بيقولك يدكتور انا بحس لما ببلع القرص ده بتجيلي حموضة فوق من ألمعدة، فوق من المعدة اسمو ***epigastric pain***.

طيب هل ده مهم⁉️

هوه مش مهم اوي يعني مش خطير اوي انما هتسمعوا كتير، وبما انه مش مهم اوي ف ما حدش هيسألك فيه كتير.

2️⃣ الحاجات المهمة: تعالا على الحاجات المهمة بقى..

✅Liver:

الliver بيحصل فيه مشكلتين:

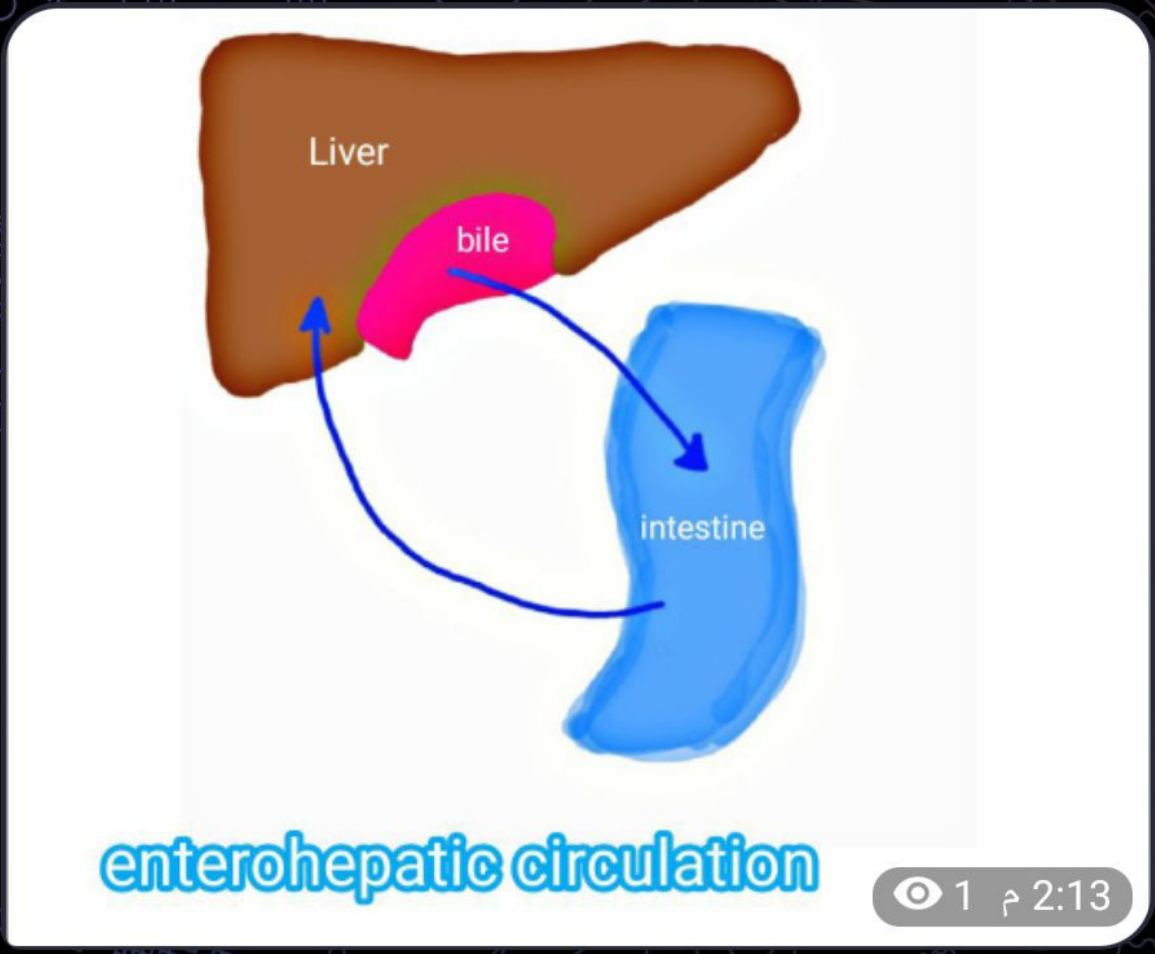
1️⃣cholestatic hepatitis:

يعني حضرتك انا قولتلك من شويه ان الأدوية دي بتتحوش في الliver ب high concentration ولما الliver بيجي يخرجها عن طريق الbile بتخرج تروح للintestine وترجع تاني للliver عن طريق الenterohepatic circulation (لاحظ فلاش باك لهذا الشرح بصورة اسفل البوست).

فكأن الliver طول الوقت هوه اللي شايل هم هذه الأدوية، ف مع الوقت الأدوية بتضر الliver وتحبس المرارة بقى، يعني المرارة اللي هيه الbile دي في الbile وهيه نازلة من الliver بين خلايا الliver وبعضها بتتحبس هنا جوا الliver ولو اتاخدت الأدوية دي فترة طويلة هتلاقي الliver اتدمر.

عشان كده دايماً نقول يا اخوانا ما تدوهاش اكتر من 10 ايام نمرة واحد لأنها بتضر الliver، نمرة اتنين لأن البكتيريا تاخد منها resistance لو اتاخدت اكتر من 10 ايام.

معدلة 1:59 م 1



2:13 م 1

2 inhibition of Cytochrome P450:

عيلة الMacrolides من الأدوية ألمشهورة جداً انها بتعمل inhibition لل CYP450، هل ده مهم بالنسبالي ⁉️ آه مهم جداً، ليه ⁉️

لأنك لما تيجي تكتب ف روشته وحده مثلاً erythromycin (ده اكتر واحد بيعمل inhibition لل CYP450) وتجي تكتب معاه دواء زي الstatin (الstatin ده من ادوية الكوليسترول)، الErythromycin هيروح لل liver وهيعمل cholestatic hepatitis وهيعمل inhibition لل CYP450.

النتيجة ان الأدوية التانية اللي ف الروشته كلها مش هيحصلها metabolism هتتجمع في الcirculation وتبتدي تعملك toxicity, طيب في حالة الstatin مثلاً (ده بيجي سؤال مهم) لو انته كتبت erythromycin مع statin ايه اللي ممكن يحصل⁉️

هتقول للممتحن كده.. الstatin مش هيحصلوا metabolism وهيتجمع في الcirculation، والstatin معروف انه بيعمل myopathy ضمور في العضلات، هتلاقي مع الوقت إن الإنسان بيشتكي انه مش قادر يمشي أو بيتكعبل وهوه ماشي أو يقولك يدكتور انا معدتش عارف ارفع ايديه حصلو كلمة myopathy بالstatin دي.

يبقى يا شباب عيلة الMacrolides بتعمل مشكلتين في الLiver:-

1️⃣cholestatic hepatitis
2️⃣inhibition of CYP450

✅Heart:

ايه اللي يحصل بقى في الheart⁉️

بيحصل prolongation of QT interval، انا شرحت فيديو كبير جداً عن الarrythmia وشرحتلك يعني ايه QT interval اللي هوه مصطلح شائع جداً ومهم جداً في رسم القلب اللي هوه ECG، عندنا شوية parameters في الECG اللي من ضمنها QT interval.

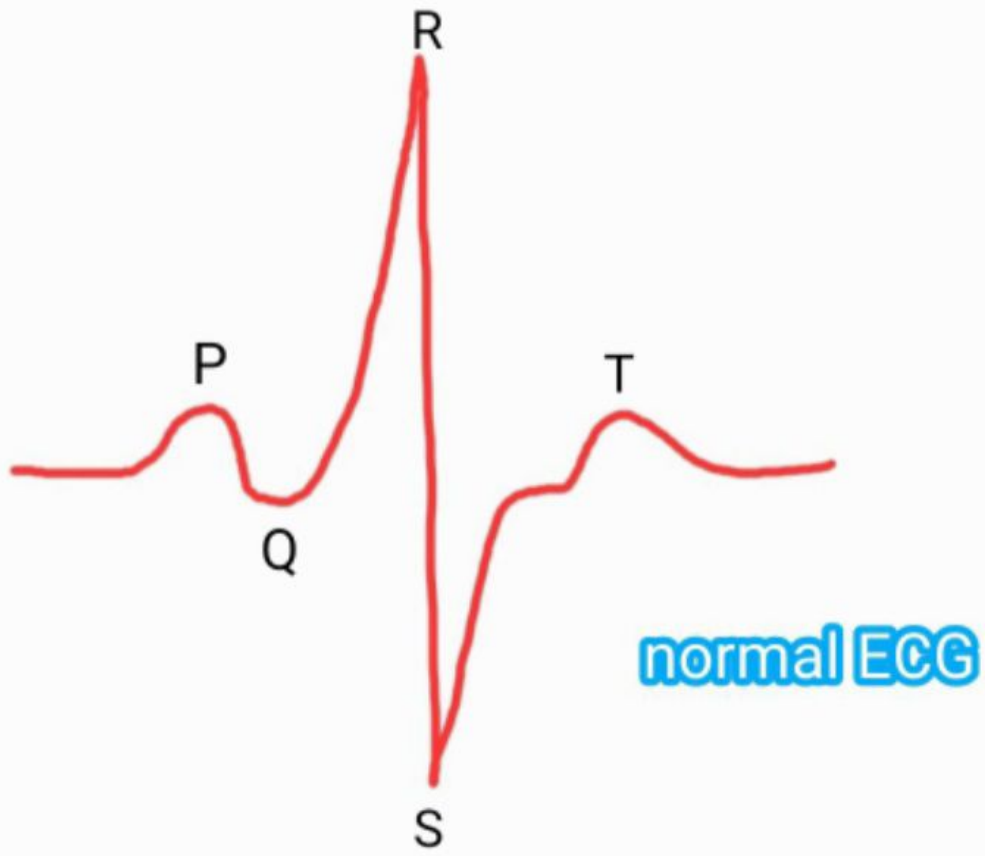
ساعة ما تسمع كلمة QT interval تحط ايدك على قلبك كده وتسمع كويس اللي هيتقال لأن ده موضوع ممكن يموت حد، قولتلك زمان في الفيديو بتاع الarrythmia ان احنا عندنا رسم القلب الcardiac cycle بتبان بالشكل ده (لاحظ الرسم اسفل البوست).

الرسمة دي لها طول معين المفروض ما تزيدش عن 450mlsec الكلام ده كلام متخصص اوي، يعني الناس اللي بيدرسو cardio فاهمينو، لكن انته على مستوى طالب سنة تالته هيبقى صعب شويه عليك او الأرقام دي مش مطلوبة منك.

المسافة ما بين الQ & T ما يجبش تزيد عن 450mlsec ده النormal بتاعها، بعض الأدوية تبص تلاقيها عملت المنظر ده (لاحظه اسفل البوست) من ضمن الأدوية اللي تعمل كده عيلة الMacrolides، تلاقي المسافة ما بين الQ & T طولت والQT interval بقت اكتر من 500mlsec، اول ما توصل ل550mlsec توقع انه يحصل نوع خطير من الarrythmia اسمو ***torsa de pointe*** .

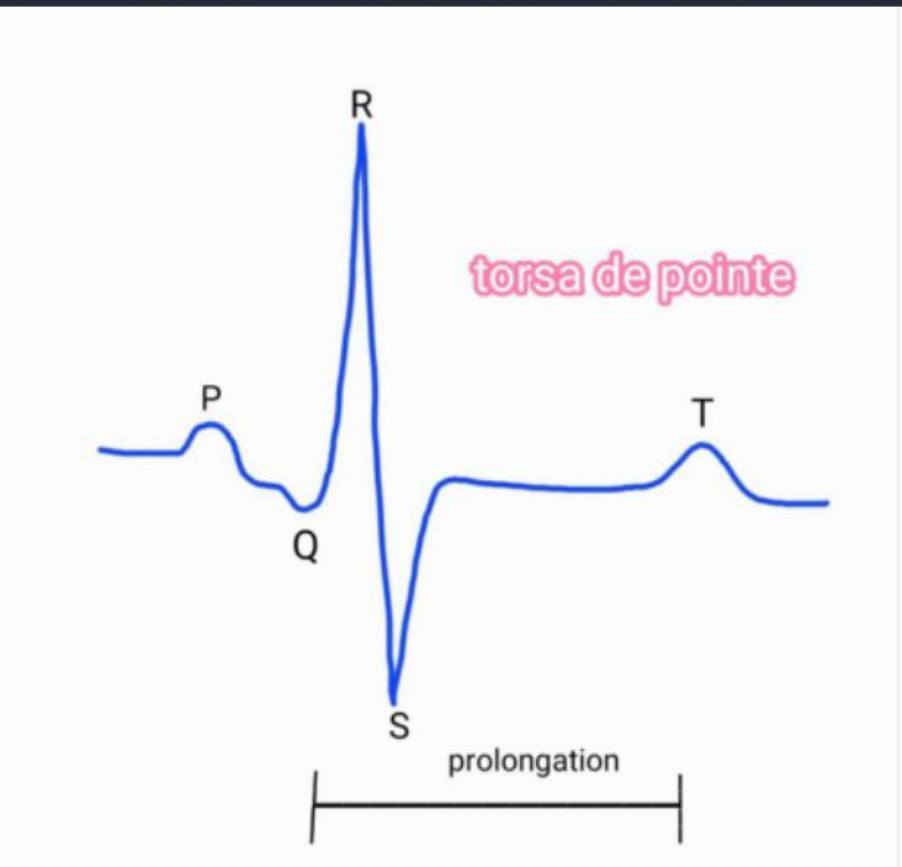
واحنا اتكلمنا عنو بالتفصيل في الفيديو بتاع الarrythmia وقولتلك ساعة ما تسمع عن اي دواء ف الدنيا بيطول الQT interval تعرف انه بيعرض العيان لنوع خطير من الarrythmia هذا النوع may be fatal.

وهذه الفئة من الأدوية احنا بنسميها torsadogenic drugs يقصد بيها الأدوية اللي بتطول الQT interval اللي من ضمنها عيلة الMacrolides.



Normal ECG

1 م 4:15



Torsa d'e pointe caused by Macrolide drugs

1 م 4:18

الكلام بيجيب بعضو انا افتكرت دلوقتي وانا بشرح افتكرت دلوقتي موضوع الكورونا لما ظهرت في الأول وكانوا الناس مش لاقين دواء وعمالين يدوروا ادوية وكل شويه حد طالع بفرقعه اعلامية، طلعت فرقعه اعلامية كده فترة من الفترات على ان الكورونا بيدولها Azithromycin..

كانوا في اطباء فرنسيين طلعوا وقالوا ندي Azithromycin للناس اللي عندهم كورونا ودواء تاني اسمو chloroquine (ده بتاع الملاريا) يومها احنا الناس بتوع الpharmacology كنا مستغربين جداً، كنا مستغربين من اللي بيحصل ده لأننا مكناش فاهمين همه بيقولوا ايه وليه بيعملوا كده...

هل العيلة دي ليها effect على الفيروسات⁉️

لا والله مفيش أي كتاب ولا اي بحث قال ان الأدوية دي ليها علاقة بالفايروسات خالص، طيب الchloroquine حد قال ان ليه علاقة بالفايروسات⁉️

لأ.. انما الجماعة الفرنسيين دول طلعوا بفرقعه اعلامية والدنيا كلها اتقلبت يومها وقعدنا كده مستغربين، ي اخوانا طيب ما همه دول معروف ان الchloroquine بيزود الQT interval والazithromycin كمان بيزود الQT interval يعني انته حضرتك مدي دوايين مع بعض بيزودو الQT interval فإنته هتعرض العيان لarrythmia.

Azithromycin (⬆️QT interval)
Chloroquine (⬆️QT interval)

Azithro + chloroq = ⬆️⬆️⬆️ arrhythmia

لما عملوا دراسات بقى وبدأو يراجعو البروتوكول ده (Azithromycin + chloroquine) هل هوه صح صايب وله لأ⁉️

اولاً ملوش اي تأثير على الفيروس بتاع الكورونا خالص، الحاجة التانية بقى ان في ناس ماتت فعلاً من الQT interval يعني اللي احنا قولناه ده طلع صح، في ناس كتير جداً في المستشفيات اللي خدو هذا الcombination حصلهم ***catastrophic ECG changes***.

فيهم مات من الarrythmia دي ما ماتش من الكورونا، ف يا شباب الله يخليكم ما تنسوش ان عيلة الMacrolides بتطول الQT interval وممكن تعرض العيان لكلمة torsa de pointe خصوصاً لو اتاخدت مع اي دواء تاني chloroquine او غيرو وتصادف ان الاتنين هيزودو الQT interval، هنا هتزود الخطورة بقى.

معدلة 4:20 م 1

عبدالمتعال فوده

⬜Contraindications:

1️⃣ Macrolides with penicillin:

ما تكتبش اي حد من عيلة الMacrolides مع الpenicillin ليه بقى⁉️

الpenicillin & Cephalosporins دي ادوية bactericidal وشغاله على الcell wall، النهارده عيلة الMacrolides هيه bacteriostatic وشغاله على protein synthesis..

عندنا قاعدة بتقول ممنوع تخلط دوايين cidal و static لأن الstatic هيعطل شغل الpenicillin، والpenicillin عايز البكتيريا active عشان يموتها لأنه شغال على cell wall، يعني عايز شغل كتير عشان يبان الeffect بتاعو.

لو اديت Macrolides، الMacrolides بتعمل inhibition للprotein synthesis وبتخلي البكتيريا نايمه بس ما بتموتش، يبقى الpenicillin يبقى واقف يتفرج وما هيشتغلش لأنه عايز البكتيريا تكون cell wall عشان يشتغل عليها.

Macrolides + penicillin= ❌❌❌⚠️

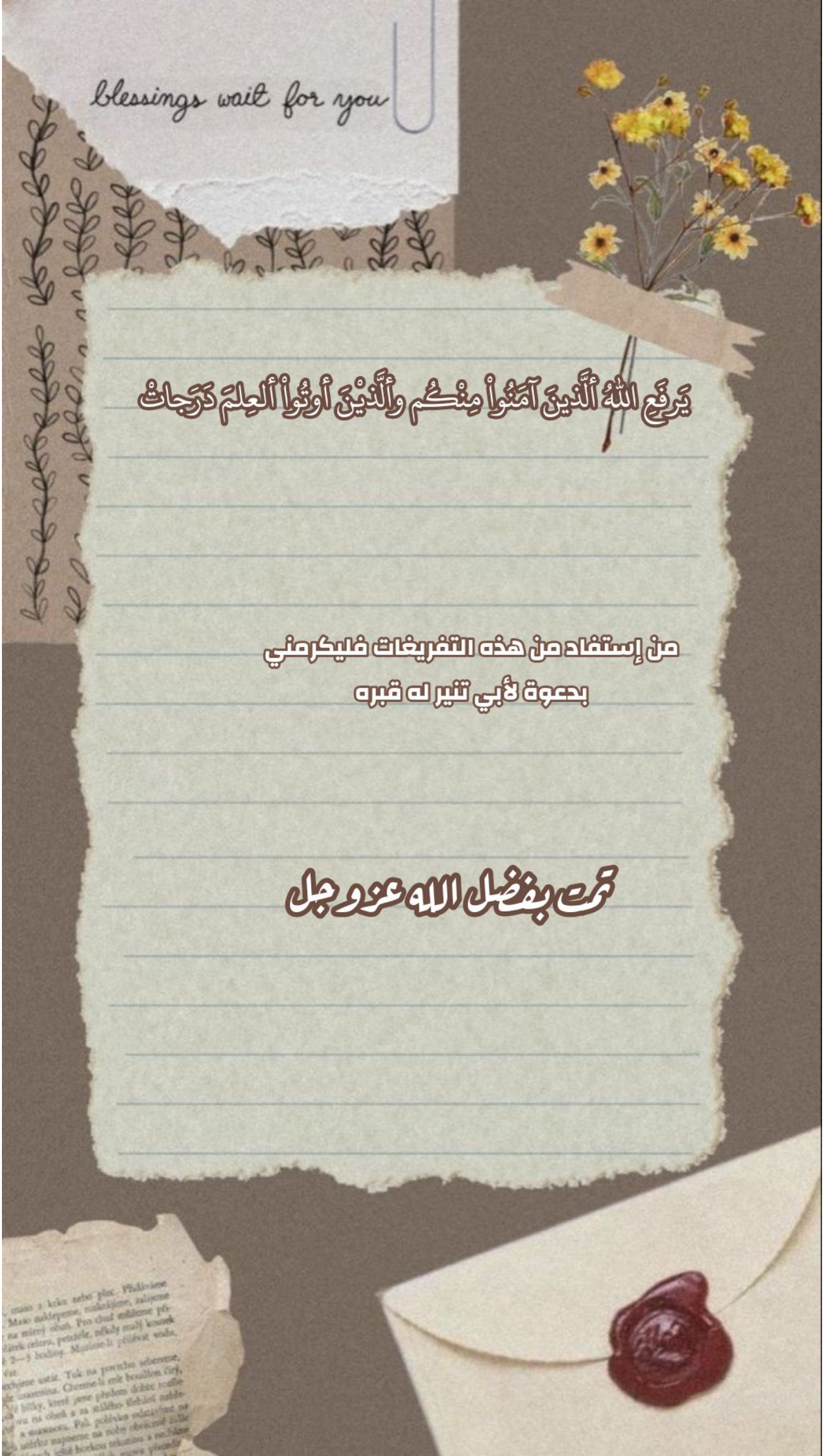
2️⃣ Macrolides + statin:

قولتلك ان عيلة الMacrolides بتعمل inhibition للCYP450 في الLiver وبتقلل الmetabolism وبالتالي هتزود الtoxicity of other drugs، طيب هوه مين اللي تيجي سيرتو كتير في الأسئلة ⁉️

الstatin زي ما قولتلك (الstatin بتاع الكوليسترول)، اي Macrolides بيتكتب مع statin ف روشته وحده غلط، الstatin هتتجمع ف الدم وتعملنا ***rhabdomyolysis*** او اذا حسيت ان الكلمة دي مكلكعه اشطب عليها واكتب ***myopathy*** اللي هيه ضمور في العضلات.

مش بس الstatin على فكرة ممكن ادوية تانية كتير تعمل الحكاية دي.

Macrolides + statin = ❌❌❌⚠️


blessings wait for you
يَرفَعِ اللهُ ٱلَّذِينَ آمَنُواْ مِنكُم وٱلَّذِينَ أُوتُواْ ٱلعِلمَ دَرَجَٰتٖ
من إستفاد من هذه التفريغات فليكرمني
بدعوة لأبي تنير له قبره
تمت بفضل الله عزو جل

Lincosamide (Lecture7️⃣)

عيله شيك وصُغيره جداً، مين همه افراد العيله دي⁉️

✅Lincomycin
✅Clindamycin

الLincomycin ده طلع في ال1964 بعدها بسنتين بالضبط في ال1966 طلع الClindamycin ليه بقى⁉️

اولاً عيلة الLincosamide زيها زي اي عيلة طالعه من بكتيريا معينة، تنتهي بالمقطع mycis وانته عارف طالما تنتهي بالمقطع mycis ف الدواء هينتهي بmycin، لما طلعوا الLincomycin وجو يستخدموه لقوه very toxic، ومش بس toxic وخايب كمان، الفاعلية بتاعتو على البكتيريا قليله جداً.

بدال ما يرموه قالوا نحاول نستفيد منه ونعمل عليه modification لعل بقى يطلع منه حاجة مفيدة، ايه الmodification اللي عملوه⁉️

جربو يضيفولو ذرة chloride، لما اضافوا chloride atom للmolecule بتاع الLincomycin تحول إلى مركب ما هواش toxic والفاعلية بتاعتو بقت اقوى، هنسميه ايه بقى⁉️

كرامة للchlor اللي هوه عمل الmodification ده بدأوو اسم

الدواء بيه فبقى اسمو ***Clindamycin***، الCl اللي في البداية عايز يلفت نظرك بيها الى ذرة الكلور المضافة للmodification، طيب والLincomycin الprototype مصيره ايه⁉️

هستأذنك ان احنا نشطب عليه ~~Lincomycin~~ وما نجيبش سيرتو خالص لأنه معادش بيستخدم دلوقتي كتير لأن الtoxicity بتاعتو عالية وخايب جداً، اخوه التاني افضل منه و less toxic، فلما اقولك عيلة اسمها Lincosamide ممكن تنسى الإسم ده (~~Lincomycin~~) انما تبقى عارف ان انا قاصد اكلمك عن دواء اسمه Clindamycin.

فيه بقى ناس في كتير من الكتب والأساتذة يحبوا يربطوا ما بين العيلة دي وعيلة الMacrolides، يحبوا يلحقوها بعيلة الMacrolides، يقولوا لا عيلة الLincosamides مش عيلة قائمة بذاتها ده هيه تابعه للmacrolides وهيه شبه الMacrolides ف حاجات كتير...

الكلام ده ياجماعه مش صحيح، عيلة الLincosamides ايوا يا جماعة فيه شبه بينها وبين عيلة الMacrolides اللي فاتت انما عندنا اوجه خلاف تانية كبيرة جداً.

🟨chemistry:

بص كده على الصورة اللي انا جايبهالك دي (لاحظ الصورة اسفل البوست) انا جايبلك على الشمال الstructure بتاع

الErythromycin (الErythromycin ده كان الprototype بتاع العيلة بتاعة الMacrolides)...

وافكرك تاني واقولك آدا الErythromycin وآدا الmacrolactone ring اللي بالأحمر اللي هيه عاطيالو M.wt تقيل (734Da) وبناء على الM.wt ده عيلة الMacrolides والerythromycin انها كان الabsorption بتاعها poor وكان الfood بيأثر عليها (فلاش باك للmacrolides).

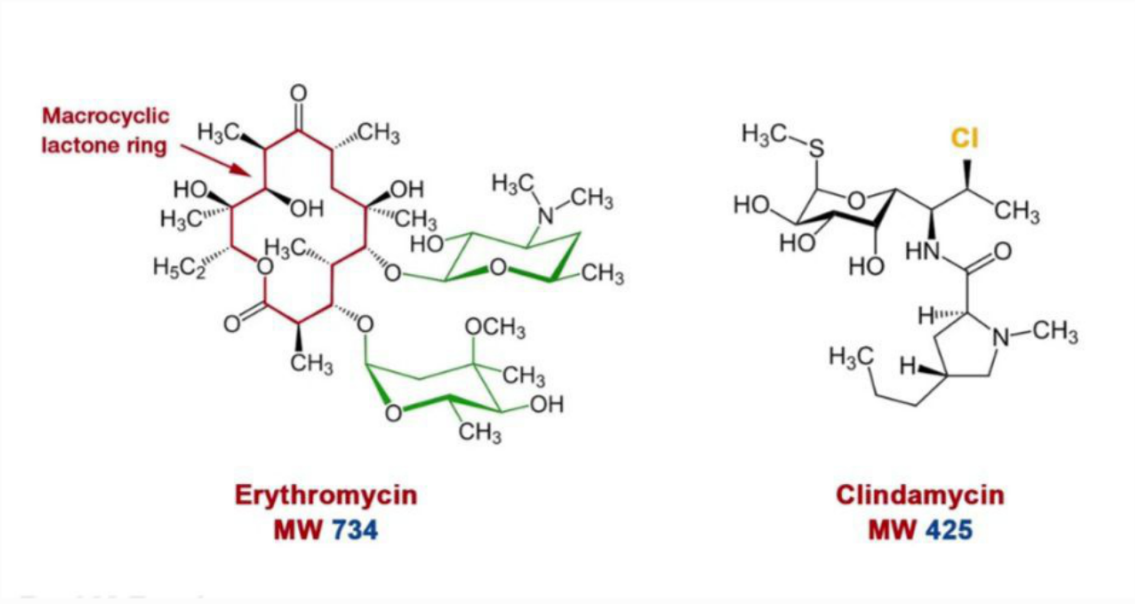
بص بقى بالمقارنة كده على الClindamycin عاليمين، اولاً الClindamycin ما تنساش ذرة الكلور اللي بالأصفر ال فوق دي اللي عطتلو شخصيتو، بص بقى على الstructure مختلف جذرياً عن الErythromycin في خلاف بينهم خالص، بالخلاف ده منقدرش نقول الLincosamide تابعه لعيلة الMacrolides لأ دي حاجة ودي حاجة.

تاني ملاحظة.. بص بقى على الM.wt بتاع الClindamycin هتلاقيه 425Da (يبقى اقل من 500Da) وانا مديلك قاعدة وقولتلك ان كل ما يكون الM.wt اقل من 500Da يبقى ال oral absorption بتاعو complete وبيبقى كويس.

يبقى ده هيبقى احد اوجه المقارنة..

✅ ال ***Macrolides*** الM.wt بتاعها عالي والامتصاص بتاعها قليل.

✅ ال Lincosamide ال M.wt بتاعها قليل والإمتصاص بتاعها عالي.



🟨Pharmacokinetics:

✅Absorption:

ال Clindamycin بعد المقدمة اللي قولتهالك والصورة اللي وريتهالك ايه رأيك في ال oral absorption⁉️ ال oral absorption it's complete (100%) بالمقارنة بال macrolides اللي كانت poor absorption.

ال food ميأثرش على ال Clindamycin والله، تقدر تبلع القرص ورا الأكل على طول بعكس ال Macrolides اللي كان ال food يأثر على الأكل عشان كده عملت حاجات جديدة عشان نتفادى الحكاية

دي.

✅distribution:

▫️ BBB:

هل الClindamycin بيعدي الBBB⁉️

الإجابة بيعدي بس قُليل، يعني مهواش بالكميات الكبيرة، يعني الcrossing للBBB قليلة، طيب هل هوه little زي الMacrolides (الMacrolides كانت بتعدي 2-5% يعني concentration قليل جداً، وقالوا يومها ان الكمية اللي بتعدي غير كافية انها تعالج CNS infection عشان كده مقدرناش نعالج بيها حاجة في الbrain).

هنا في الClindamycin بالمقارنة بيعدي الbrain⁉️ آه بكميات قليلة، لكن الكمية دي شوية اكتر من حكاية الMacrolides، طيب دي ال اكتر شوية هل تقدر تعالج CNS infection⁉️ يعني هل تقدر تعدي BBB ويعالجوني لو انا عندي حاجة في الbrain⁉️

الإجابة yes، يبقى ده فرق تاني بينها وبين الMacrolides، الMacrolides بتعدي قليل وغير قادرة على العلاج، الClindamycin بيعدي قليل ولكن ال شويه دول قادرين على العلاج.

- Body fluids:

هل الClindamycin قادر على انه يوصل الbody fluids كلها بكفاءة⁉️

الإجابة yes بيوصل للprostatic fluid بيوصل لل pleural fluid بيوصل للcavities بيوصل لأي حته فجسمك ف ما مفيش مشكلة (على فكرة الMacrolides كانت كده برضو).

- Bone & joints:

النقطة المميزة بقى انه يحب يروح يتركز ف الbone والjoints ودي من الحاجات الغريبة اللي بتلاقيها في الantibiotics، انك تلاقي دواء حابب يروح للbone دي حاجة مميزة تحط تحتها مية خط، ليه بقى المية خط⁉️

لأن دايماً الvascularity بتاعة الbone بتكون قليلة، ال blood supply قليل يا شباب، ولما يحصل infection ف الbone بنغرق لأن مفيش أدوية كتير هتروح ناحية الbone لأن الدم الواصل قليل، الbone بنعتبرو حاجة isolated حاجة مش سهل دواء يروح لها.

فلما تسمع الClindamycin هذا الدواء ال elegant بيحب يروح للbone اضربلو بقى تعظيمة سلام وخلي دي فجيبك عشان هنقولها في الuses of Lincosamide هنعالج بيه bone

infection...

وتبقى دي نقطة خلاف بينه وبين الMacrolides،
الMacrolides قولنا انها بتروح تتركز جوا الmacrophage
والmacrophage تاخدها للsite of infection بتشيلها زي
التكسي كده، انما الClindamycin هوه نفسو بيحب يروح
للbone & joints.

▫️ placenta:

لو انا بتكلم على الplacenta هل الClindamycin بيعدي
الplacenta⁉️ آه يعدي انما مهواش teratogenic متخافش زيه
زي الMacrolides كده بالضبط، اتنينهم لحسن الحظ not
teratogenic وتقدر تديهم لست pregnant او حتى لو بترضع
مفيش مشكلة.

✅metabolism:

الmetabolism معندناش فيه ملاحظات، الmetabolism
معظمو في الLiver.

✅excretion:

الexcretion بتاعو غالباً عن طريق الbile مش عن طريق
الurine، فما نقدرش نعالج بيه UTIs (ده وجه شبه بينه وبين

الMacrolides) بينزل اكتر بنسبة 85-90% في الbile والنسبة اللي بتنزل في الurine very little ومتقدرش تعالج UTIs.

Mechanism of action:

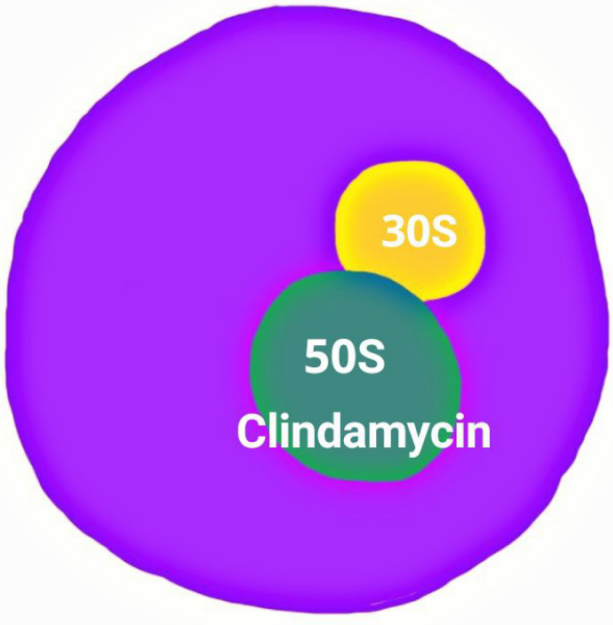
الClindamycin بيمسك في الS50 زي الMacrolides بالضبط برابطه reversible، ده ما هوه مش بس زي الMacrolides بالضبط انما اكتر، ده هوه بيربط في الS50 بنفس المكان بتاع الMacrolides بالضبط (يعني بيربط بنفس الرابطه وبنفس المكان بالضبط).

ده معناه انه هيعمل competition مع الMacrolides، فتبقى جريمة انك تدي Macrolides مع Clindamycin (مهو الاتنين يربطوا بنفس المكان ونفس الحكاية بالضبط) مش بس كده.. ده البكتيريا لو خدت resistance من الMacrolides غالباً هتاخد resistance من الClindamycin رغم ان همه عيلتين مختلفين عشان نفس السبب ان همه الاتنين بيربطوا على الS50.

فلما انته تيجي تعالج infection بالmacrolides ومع الوقت كده تلاقي الدواء مش جايب نتيجة فإنته بقى اسد واقف في المستشفى تقوم تقول ي اخوانا غيرو الMacrolides بدلو ب Clindamycin تبقى انته كده فضحت نفسك عملتلنا احراج على الفاضي بقى...

لأن الClindamycin مش هيجيب نتيجة برضو لأنه شغال بنفس

الMechanism of action ده بيربط بنفس المكان بتاع الMacrolides، والبكتيريا اذا عملت modification للمكان ده وحورتو اصبح لا الMacrolides هتمسك في ال50S ولا الClindamycin.



⬜Spectrum:

الspectrum المرة دي عاوزك تحط جواه مليون خط لأنه مميز اوي..

1️⃣gram +Ve aerobic bacteria:

الgram +Ve aerobic زي مين⁉️ زي...

✅staphylococci
✅streptococci
✅pneumococci

ده وجه شبه بينه وبين الMacrolides، لأن الmacrolides انا قولتلك المرة اللي فاتت انها mainly على ال gram +Ve aerobic bacteria، هوه هنا برضو بيجيب الgram +Ve بالضبط زي عيلة الMacrolides، يعني الspectrum ده متطابق مع الMacrolides.

2️⃣gram -Ve anaerobic bacteria:

لو انته شاطر في الmicrobiology البكتيريا كان لها تقسيمات كتير جداً، انما من ضمن التقسيمات اللي ممكن بسرعة كده نقولها:

▫️ aerobic (بتعيش على الأوكسجين):

دي بتنقسم الى:

💥gram +Ve
💥gram -Ve

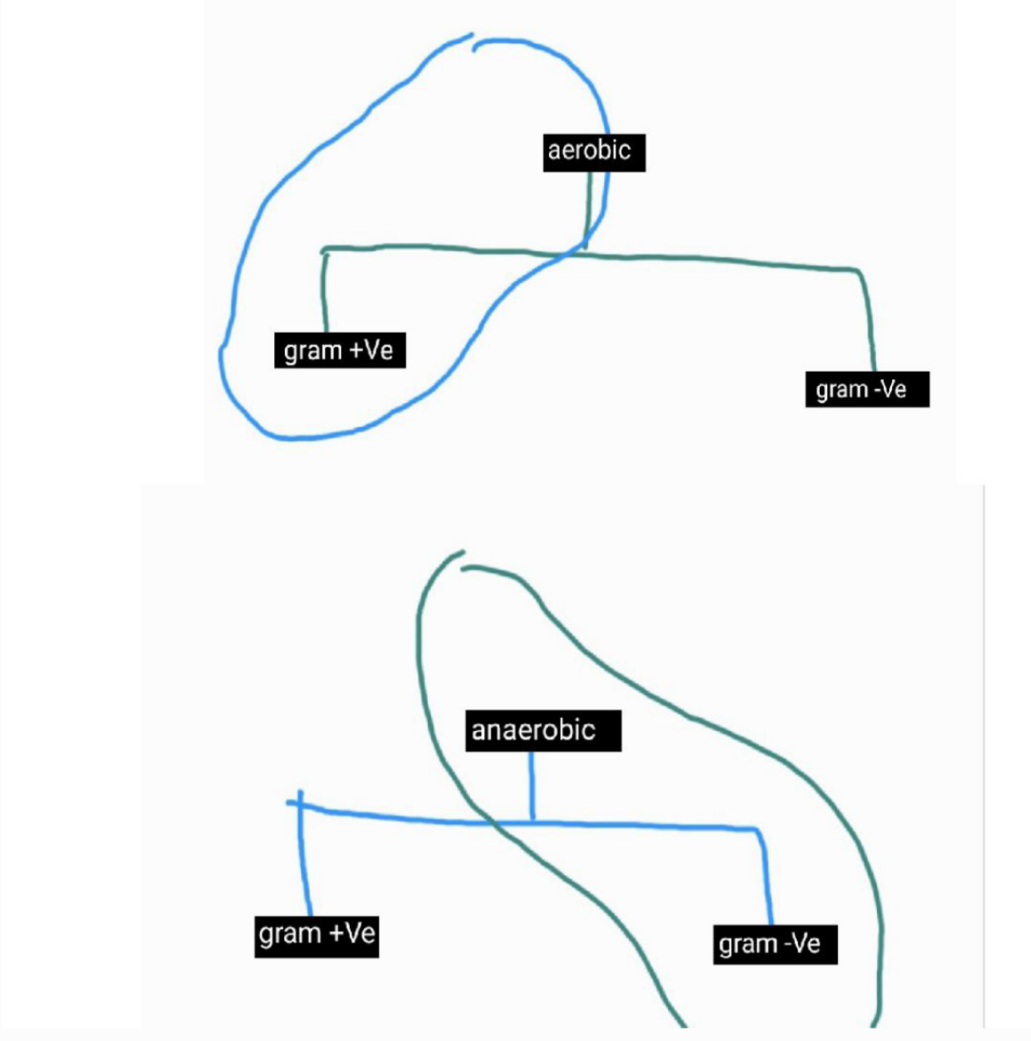
▫️ anaerobic (ما بتحتاجش للأوكسجين):

💥gram +Ve

💥gram -Ve

ال Clindamycin بيجيب مين⁉️

بيجيب ال gram +Ve aerobic وبيجيب gram -Ve anaerobic ما بيجيبش بقى الحاجات الباقية دي، ما بيجيبش (gram -Ve aerobic) ولا بيجيب ال (gram +Ve aerobic) عشان ما تتلخبطش ارسم الرسمة دي قدامك بإستمرار وبص عليها (لاحظ الرسمه اسفل البوست).



تاخد بالك من الspectrum ده لأن هوه لما بيجيب الanaerobic bacteria الgram -Ve الموضوع ده مميز جداً لأن احنا معندناش في الantibiotics حاجات كتير بتجيب الanaerobic bacteria.

يعني لما يكون الantibiotic بيجيب الanaerobic bacteria بنضربلو تعظيم سلام لأن الanaerobic bacteria يا شباب بتبقى دائماً ابداً resistant bacteria، عارف ليه⁉️

لأن ليها نظام غذائي مختلف تماماً والmetabolism مختلف ومش عايشه على الأوكسجين ولها انظمة مختلفة ولها very slow rate of growth بتنمو ببطئ شديد جداً، ف المضاد الحيوي ما بيسلكش معاها.

ف اما تسمع مضاد حيوي رايح للanaerobic bacteria تاخد بالك منو وتحط تحتو خط لأن الممتحن عينو على دي وعارف ان دي مميزة وهتتسأل فيها، كويس..

3️⃣protozoa:

الClindamycin بيجيب حاجات protozoa زي الMalaria لكنه مش فعال اوي يعني ***never 1st choice*** يعني مقدرش استخدمو نمرة واحد، وبيجيب كمان الtoxoplasma زي عيلة الMacrolides بس مش بكفاءة، يعني لا يمكن نستخدمو لوحده لازم نخلطو مع ادوية اخرى، انما هوه يساعد شويه ف علاج

ال malaria وال toxoplasma.

✅Malaria
✅toxoplasma

🟨therapeutic uses:

1️⃣dental infection:

اول therapeutic uses في الClindamycin اللي الممتحن حافظها وهيسألك فيها اللي هيه ال ***dental infection*** (التهابات في الأسنان) والخراج اللي يطلع، كتير ما تحصلنا الحكاية دي التهاب في السن والخراج يطلع وتلاقي الpatient رايح للدكتور عشان الحكاية دي.

ال dental infection دي ليه بنستخدملها Clindamycin⁉️

انا تقريباً اول مرة اقولك dental infection، انا شرحت حاجات كتير ما جبتلكش سيرة dental infection قبل كده، يعني شوف الpenicillin بجلالة قدرو والcephalosporin، اول مرة نخصصلك ونقولك حط خط تحت كلمة dental infection ولو انته بتتفرج على الفيديو دلوقتي وانته طالب في طب اسنان اعرف كويس ان انا بغششك دلوقتي...

اعرف كويس انك لو جيت تمتحن عندنا شفوي انا هسألك في

ال Clindamycin ده، ليه⁉️ لأن هوه ده بتاع ال dental infection ليه يا شباب⁉️

✅لأن ال dental infection بتحصل بنسبة 90% ب anaerobic bacteria، بقك ده مليان انواع كتير من ال anaerobic bacteria، ف الصديد اللي بيحصل غالباً بيكون anaerobic bacteria وانا قولتلك ان ال Clindamycin بيجيب ال anaerobic.

✅ انا قولتلك ان ال Clindamycin بيحب يروح لل bone & joints مش كده بيحصلو selective distribution، طيب ما الفك والسن ده bone، يبقى دواء بيروح لل bone ومتخصص انه يجيب ال anaerobic bacteria منطقي جداً تديه لل dental infection.

2️⃣bone & joints infection:

نفس الكلام لسا قايلينو، لأنه بيحب يروح لل bone ب high concentration، ولأن ال osteomylitis بتحصل بأكتر الأحوال ب anaerobic bacteria..

ولو كانت هيه mixed infection هتلاقي لما تعمل culture فيها بكتيريا كتير عاملة مشاكل هتلاقي من ضمنها ال anaerobic، فيبقى ال Clindamycin دواء بيتحط من ضمن البروتوكول اللي

بنعالج بيه الosteomylitis.

3️⃣toxin production:

لما تسمع عن اي دواء ف الدنيا فيه كلمة toxin production، أي مرض حصل.. عيان عندو infection بsomething وهذا الinfection مصاحب له toxin production بيبهدل الجسم حط بالك انك هتستخدم الClindamycin مع البروتوكول اللي انته تديه..

هقولك زي مين وهديلك أمثلة..

💥for ex: ***staphylococci infection***

الtoxin زي مثلاً لما يجيلنا infection بstaphylococci على فكرة الstaphylococci هيه gram +Ve، الstaphylococci دي احياناً بتطلع exotoxin يبهدل الدنيا ويبهدل جسمك...

تلاقي المريض اللي عندو staphylococcal infection فجأة كده ضغطوا وطي وفجأة حصلو fever (هوه طبعاً عندو fever من الinfection) وبدا يحصلوا multiorgan failure...

فجأة تلاقي الkidney ما بتشتغلش الcreatinine علي جداً، الliver مبيشتغلش، ممكن يموت فيها الحكاية دي، الحركة دي

العلماء بيسموها ***toxic-shock syndrome***، ال toxic-shock syndrome معناها ان الstaphylococci طلعت exotoxin بهدل الدنيا.

طيب ليه بندي Clindamycin⁉️

بندي Clindamycin عشان حاجه مهمه خد بالك منها وبيجيبوها ف إمتحانات الزمالة والمعادلات، الtoxin اللي طالع ده عبارة عن ايه⁉️

عبارة عن protein، طيب والclindamycin بيعمل inhibition للprotein synthesis على ال50S، على كده هتقولي الله!! كده بقى اي toxin طالع انا ممكن ادي اي دواء عشان يقفل ال toxic production⁉️

اقولك آه انته صح مش شرط Clindamycin، ممكن Clindamycin وممكن gentamicin بتاع عيلة الaminoglycosides، واحد من الاتنين دول should be considered in the protocol therapy.

وانته بتعالج toxic-shock syndrome هتديني دواء متخصص يروح يموت البكتيريا دي (staphylococci) وعشان تقلل ال toxic production ده لازم تدي دواء يعمل inhibition للprotein synthesis.

💥الخلاصة:

Management of toxic-shock syndrome:

✅Clindamycin (Lincosamides)
✅gentamicin (aminoglycosides)

ما انساش ابداً ان مرة من المرات في امتحان ال MRCV اللي هوه امتحان الزمالة الإنگليزية، جي سؤال وكان سؤال ذكي جداً، جاب حالة toxic-shock syndrome وطلب في السؤال انه نعالجها ازاي، فكان من ضمن الإختيارات gentamicin، وكان موجود من ضمن الاجابات انواع من الpenicillin & Cephalosporins و gentamicin...

فلقينا معظم الناس اختاروا penicillin وبعضهم Cephalosporins، ف جا الممتحن قال لا ال toxic-shock syndrome طالما انته سمعت كلمة toxin يبقى انا عايز دواء يشتغل على الprotein synthesis، فإذا لقيت Clindamycin اختاره واذا ما لقيتهوش اختار الgentamicin.

طيب ليه مش penicillin⁉️ الpenicillin هيروح يموت البكتيريا، ولما البكتيريا تموت خلاص الtoxin راح⁉️

قام الممتحن قالوا لا، مهو انته لما تموت البكتيريا عن طريق انك تعمل destruction لل cell wall بالpenicillin، لما انته حضرتك

تكسرلي الcell wall ال toxin اللي متحوش ده هتطلعوا اكتر، يبقى انا عندي مشكلة من الtoxin وانته هتجي تزودها وتكسر الcell wall وطلعتلي الtoxin اللي متخزن.

طيب والحل⁉️

الحل انك تسيب الcell wall بتاعها متجيش ناحية الcell wall وتطلعي الtoxin اكتر، سيب الcell wall واديني دواء يشتغل على البكتيريا من غير ما يدمر الcell wall ويستحسن زي ما قولتلك تديني دواء زي الgentamicin يقفل ال toxin production.

فلما تسمع عن شخص كده عندو gram negative septicemia يعني بكتيريا gram negative ومطلعه toxin يبقى الgentamicin استاذ على دي لأن الgentamicin متخصص على الgram negative هيموتها وفنفس الوقت هيمنع ال toxic production.

طيب عندي toxic shock syndrome اللي هيه staphylococci ومطلعه toxin يبقى Clindamycin، ليه⁉️ لأن الClindamycin بيجيب الstaphylococci وبيجيب ال gram positive وهوه شغال كمان على الcell wall synthesis وبيمنع الtoxic production.

4️⃣anaerobic infection:

مثلاً...

✅ست بعد الولادة جالها abdominal infection مهي دي anaerobic.

✅واحد عمل جراحة ف البطن مثلاً وفوجئنا بعد الجراحة ان عندو peritonitis، مهو بعد الجراحة معناتها انه حصل perforation للintestine، الperforation يعني المجاري اللي في الintestine طلعت على الperitoneal cavity وعملت infection، ومعظمها غالباً بيبقى anaerobic، يبقى هنستخدم Clindamycin.

✅حاجة زي الgas gangrene اللي بتعملها الclostridium بتعمل مشاكل كتير ودي برضو anaerobic.

المهم انا ممكن اعدلك عشرين مرض كلها anaerobic، طالما انا قولت anaerobic infection يبقى تحط ف بالك الدواء المميز اللي على الacne اللي بيجيب الanaerobic صاحبنا الelegant اللي اسمو Clindamycin.

🟨adverse effects:

1️⃣Cl.difficile colitis: (2-20%)

يعني حاجة غريبة جداً، يعني من كل عشرة عيانين بياخدوا الClindamycin مثلاً لفترات طويلة تلاقي جايلو diarrhea و abdominal pain وممكن حالتو تتدهور ويدخل المستشفى وممكن تبقى الحالة دي life-threatening ممكن يموت فيها.

فلاش باك للحالة هذه👇📸

الintestine زي ما انته شايف كده عايش فيها آلاف الأنواع من البكتيريا اللي بنسميها flora، بعض انواع الflora دي harmful وبعضها harmless، ال آلاف من الflora دي متعايشه مع بعضها في الintestine بدون اي مشاكل في الnormal condition...

انما حضرتك لما تيجي تديني دواء زي الClindamycin او غيره من الحاجات اللي لها broad spectrum effects النتيجة انك هتموت البكتيريا الطيبة اللي هيه هتتأثر اووي (البكتيريا النافعة) وهتسيبلي البكتيريا اللي هيه virulent اللي هيه زي ال clostridium difficile.

ال Cl. Difficile دي anaerobic bacteria ما بتتأثرش بال Clindamycin، هيه normal كانت موجوده بس بكميات قليلة ف إنته مش حاسس بيها، انما once انك موت ألبكتيريا الطيبة اللي

ف الintestine فيقوم الملعب يفضى للCl. Difficile ويبتدي عددها يزيد وتطلع toxins والtoxins بتعمل superficial necrosis للmucosa بتاعة الintestine...

النتيجة ان الانسان بيجيلو abdominal pain و diarrhea و colic وممكن الحكاية دي لو متعالجتش تبقى fatal ممكن الإنسان يروح فيها، زي ما قولتلك هذا الadverse effect او ال Cl. Difficile بتحصل مع غالبية الantibiotics.

Necrosis by clostridium difficile colitis

طيب اذا حصل Cl. Difficile colitis في المستشفى وانته بتعالج عيان بعد فترة من المضاد الحيوي اللي بياخدو جالو diarrhea، انته في الحالة دي لازم تموت الCl. Difficile دي بقى، طيب مين اللي هيموتها⁉️

ال ***metronidazole*** ناخدو orally طبعاً لأن المشكلة ف الintestine.

الممتحن برضو مش هيسيبك هيقولك افرض ان عيان جالو severe diarrhea من الCl. Difficile colitis و bloody و watery واديتلو metronidazole وما نفعش، في الحالة دي انا الال2nd choice عندي هوه ال ***Vancomycin***، هيقولك ليه⁉️

قولوا لأن الCl. Difficile دي من الحاجات الgram positive والحاجات الغلسه اللي زيها زي الS.aureus، زي ما كانت الS.aureus منها انواع غلسه ما تجيش ب الpenicillin، برضو الCl. Difficile احياناً انواع منها ما بتموتش بالmetronidazole ميجيبهاش غير الvancomycin.

الخلاصة💥..

For Cl. Difficile colitis:

✅1st choice: metronidazole
✅2nd choice: vancomycin

.. نهاية ألمحاضرة ألسابعة✅..

Chloramphenicol (Lecture:9)

🟩History:

بسم الله الرحمن الرحيم، النهارده يا شباب هنشرح ال chloramphenicol، واحنا ماشيين كده بناخد الأدوية اللي شغاله على ال protein synthesis، فما ننساش بقى نختم ال protein synthesis بالدواء اللي اسمو chloramphenicol.

ألدواء ده تحس كده انه دواء لقيط يعني دواء متشرد ملوش عيله، احنا كل مرة بنكتب العيله وبنكتب تحتها افراد العيلة مين أو الأبناء مين، في كل ال antibiotics عملنا كده، انما في ال chloramphenicol معندناش عيله واللهِ هوه دواء متشرد طالع لوحدو كده.

كانت سنة اكتشافه 1948، طبعاً nature هوه طالع من بكتيريا زي كتير من أل antibiotics، لما اكتشفوه ف 1948 كانوا فرحانين جداً لأن الدواء ده شغال جداً على ال salmonella اللي هيه بتعمل typhoid، بيجيب ال salmonella بكفاءة ف طبعاً فضل متربع على عرش العالم لمدة 30 سنة.

30 سنة اذا ذكر typhoid في اي حته ف الدنيا تقول chloramphenicol، هذا الكلام تغير تماماً دلوقتي معدناش بنستخدمو خالص لل typhoid ولا حتى لأمراض تانية، اومال ليه بنشرحو⁉️ بنشرحو لأن في دول فقيرة بيقولوا ان ال developing

لأنه دواء chloramphenicolما زالت بتستخدم ال countries رخيص جداً.

ف عشان كده موجود ف الكتب وعشان كده بيسألوا فيه كتير، وبما انه دواء toxic بقى غالبية الأسئلة هتجيلك ف الtoxicity بتاعتو (الadverse effects بتاعتو)، جايز ما يسألكش ف الuses بتاعتو لأن هوه ممتحن وعارف انه ما بيستخدمش كتير، فيبقى الأولى أسألك هوه ليش ما بيستخدمش كتير.

🟩Structure:

آدا الchloramphenicol يا شباب في ألصورة (لاحظ الصورة اسفل البوست) اللي هوه على ألشمال ده، الM.wt بتاعو 323DA يعني very small molecule وانته بقيت استاذ بقى عارف ان الدواء اذا زاد عن 500Da يبقى فيه مشكلة في الabsorption.

انما هوه 323 يعني مفيش مشكلة خالص ف الabsorption ولا حتى في الdistribution هوه مش هيسيب حته فجسمك الا ويروح لها، الملاحظة التانية اللي تاخد بالك منها ان فيه مجموعتين OH مش كتير ف هذا الmolecule بيعتبر very lipid soluble.

يبقى في ميزتين ف منتهى الأهمية:

1️⃣الM.wt بتاعو قليل.

2️⃣الlipid solubility بتاعتو عالية وده هيخلي الabsorption بتاعو complete وهيخليه يوصل كل حته ف جسمك، مش هيسيب حته الا ويروح لها.

خد بالك بقى من اللي مرسوم بالأحمر الtwo chlorine atoms اللي بناء عليهم اتسمى chloramphenicol هوه اتسمى chlora عشان الtwo chlorine atoms، والchlorine atoms لما بتدخل على organic molecule بتغير من ال physical & chemical properties بتاعتو.

الchlorine atoms ليها effect على الchloramphenicol احياناً بيبقى الeffect كويس زي ما حصل مع الchloramphenicol، يعني الchlorine atoms دول اضافوا للchloramphenicol فاعلية اكتر على البكتيريا وبدأ يجيب بكتيريا اكتر.

يعني الspectrum بتاعو ممتد broad-spectrum عشان الchlorine ده، وبرضو للأسف الchlorine ده زود الtoxicity، يعني احياناً بتاخد كده واحياناً بتاخد كده، الchlorine ده زود الtoxicity بتاعة الchloramphenicol وخلاه بيعمل bone marrow suppression وبيعمل مشاكل...

لدرجة ان احنا بنصنفو من ضمن الchlorinated compounds اللي هيه toxic، بقية الصورة هتلاقي فيها صور دواء الchloramphenicol، موجود ف صورة حقن موجود ف صورة

eyeكبسولات، موجود كمان الصورة الأشهر منهم اللي هيه ال oral
مش هتأذينا local حاجة eye dropsعلى اعتبار ان ال drops.

🟩pharmacokinetic:

1️⃣absorption:

اظن بعد ما شفت الmolecule ومواصفاته هتعمل تلات علامات صح✅✅✅ لأن الabsorption بتاعو complete، والfood ملوش اي تأثير خالص على الchloramphenicol، سواء تبلع الحبايه قبل او بعد الأكل ما يأثرش خالص، ما بيعملش chelation ولا حاجة زي الtetracycline.

2️⃣distribution:

⛔Blood brain barrier (BBB):

ياخد الfullmark في موضوع الBBB، بيعدي ب concentrations more than therapeutic، يعني اذا انا كنت محتاج concentration معين لعلاج infection ده هوه بيروح للCSF بconcentration اكتر من المطلوب، اذاً هذا الدواء يعتبر فعال جداً لو في meningitis، بس مش هختاروا رقم واحد لأن انا عندي ادوية اكتر اماناً منه.

⛔Body fluids:

زي الprostate وغيره، هوه بيروح لكل الbody fluids اللي فجسمك، الvolume of distribution بتاع الchloramphenicol بيكون very large ما بيسيبش نقطة ف جسمك الا وبيروح لها.

⛔placenta & breastfeeding:

هيعدي الplacenta وهينزل ف الbreastmilk، برضو ياخد العلامات الكاملة✅✅✅.

هل هوه هيضر الجنين اللي جوا⁉️

ال chloramphenicol مش مشهور انه teratogenic يعني مش بيعمل تشوهات في الجنين، يعني لو الأم اخدت chloramphenicol مش هيتولد بمشاكل ف ال cardiovascular او في ال CNS لأ هوه مش مشهور بالحكاية دي، لكن بما انه toxic molecule ف الجنين مش هيستحمل ال chloramphenicol ف الطفل هيتولد ببلوه كبيرة بقى اسمها ***grey baby syndrome*** هشرحهالك في الآخر واقولك ليه حصلت.

3️⃣ metabolism:

زي غالبية الأدوية ال metabolism بتاعو ف ال liver والإنزيم اللي بيعملوا ال metabolism اسمو glucuronyl transferase (GT)، طبعاً انته لو مذاكر metabolism هتعرف ان GT معناها phase II metabolism.

طيب المرة دي انته هتسألني وتقولي ما يعني كل مرة نجي على ال metabolism تقول معندناش ملاحظات، اشمعنى النهارده بتقول اسم الإنزيم اللي بيعمل ال metabolism⁉️

لأن الإنزيم ده اللي اسمو GT غير موجود ف الأطفال أو موجود لكنه not well-developed مش موجود بكفاءة تحت سن 2years، يعني الطفل تحت سن سنتين اياك تديلو chloramphenicol لأن معندوش الإنزيم اللي اسمو GT او موجود لكنو not well-developed في الحالتين هيحصل

toxicity.

الطفل هيعاني من مشاكل كبيرة جداً بسبب عدم وجود
الmetabolism لأن الchloramphenicol هيتراكم وهيجيلو
البلوه اللي قولتلك بقى عليها اللي اسمها grey baby syndrome.

4️⃣excretion:

90% من الchloramphenicol بيطلع renal بس ال90% نازلين
ف صورة metabolite، يعني الliver لما بيستلم
الchloramphenicol ما بيسيبش منه شي سليم لأن غالبية اللي
بينزل منه بينزل ف صورة متكسره.

في ممتحن يصطادك يقولك على كده الchloramphenicol
يدكتور بينزل فين⁉️ قولوا renal، بيقولك آه نعالج بيه UTI قولوا
لا والله مينفعش لأنه بينزل ف صورة metabolite، هوه لو كان
بينزل unchanged زي الaminoglycosides كنا بنستخدمو...

انما كونه بينزل ف صورة metabolite متكسرة يبقى ملهاش اي
فاعلية خالص، يبقى يا فرحة ما تمت لأنه هينزل بكمية كبيرة لكنه
ف صورة metabolite.

🟩mechanism of action:

الchloramphenicol حقيقة ميغلبناش ف الميكانزم كتير، هوه

راجل طيب وبسيط وابن حلال وكلمتين صُغيّرين خالص، هوه من ضمن الأدوية اللي شغاله على الbacterial protein synthesis، آدا الال30S ribosomal subunit وآدا ال 50S ribosomal subunit (لاحظ الرسم اسفل البوست).

الchloramphenicol يجي يشبك ف ال50S، كده دلوقتي وانته قاعد تقدر تجمع ان ده رابع دواء تيجي سيرتو مع ألRibosome مش كده، لو قولتلك مين اللي كان يشبك ف ال30S⁉️ تقولي كانوا اتنين:

⛔aminoglycosides (bactericidal)
⛔tetracycline (bacteriostatic)

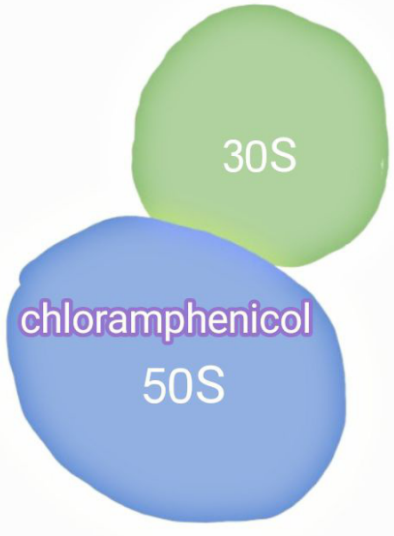
لو انا قولتلك مين اللي هيشبك ف ال50S⁉️
هتقولي اتنين برضو:

⛔Macrolides
⛔chloramphenicol

بس ده بيمسك ف ال50S برابطة ضعيفة جداً، ضعيفة لدرجة ان البكتيريا النهارده تقدر بسهولة جداً تشيل الchloramphenicol، مجرد ما يمسك ف ال50S سهل جداً تكون البكتيريا مصنعه بروتينات متخصصة تروح تقفل المكان بتاع الchloramphenicol بيسموها blocking proteins...

يقوم الchloramphenicol ميعرفش يشبك والبكتيريا خلاص اكتسبت منه مناعة، مش بس كده ده هيه البكتيريا كمان بتصنع انزيمات تكسر الchloramphenicol، الانزيم اللي تصنعو البكتيريا ويروح يكسر الchloramphenicol انزيم اسمو chloramphenicol acetyl transferase (CAT).

الانزيم ده يبقى واخد مجموعة acetyl ويروح يشبكها في الchloramphenicol، يعني الchloramphenicol الmolecule اللي انته شفتو كده تقوم البكتيريا من عندها تضيف اليه مجموعة acetyl group يصبح الchloramphenicol مش قادر يربط ف ألRibosome.



قبل بقى ما اسيب الجزئية دي بتاعة الMechanism of action مش عايز انسى لا انا ولا انته ان الchloramphenicol مش بس بيعمل البلوه دي ف البكتيريا اللي هوه انه يعمل inhibition لل protein synthesis، مش بس بيعملها ف البكتيريا بيعملها كمان ف الmitochondria عندنا احنا.

انته عارف ان ال mitochondria دي هيه الcell organic المسؤولة عن انتاج الATP ف خلايا جسمنا، الmitochondria يا شباب فيها DNA وبتصنع proteins خاصة بيها، يجي بسلامتو الchloramphenicol يدخل على الmitochondria ويعملها inhibition protein synthesis، فين ده⁉️

ف اجسامنا احنا، يعني يروح على الmitochondria ويسممها يخليها متعرفش تصنع proteins، طيب وايه اكتر خلايا تتأثر من دي العملية⁉️

للأسف خلايا الbone marrow، هوه ينشن على الخلايا بتاعة الbone marrow، يروح على الmitochondria اللي فيها يمنع الprotein synthesis زي ما عمل ف البكتيريا، من هنا تيجي الtoxicity بتاعتو، انه ممكن بعد شويه يعمل bone marrow suppression.

يبقى انا غششتك اتنين adverse effects اللي اي ممتحن ف الدنيا هيسألك فيهم اذا جات سيرة الchloramphenicol، مرة غششتك لما قولتلك انه بيروح للطفل الصغير اللي جسمو مش قادر

يعمل metabolism وبيعملو grey-baby syndrome...

ودلوقتي غششتك لما يروح للmitochondria فجسمنا احنا الadults ويعمل inhibition للprotein synthesis ف الmitochondria فين⁉️ ف الbone marrow وبالتالي BM suppression والmortality تبقى عالية، يبقى عمل حاجة ف الأطفال وعمل حاجة ف الكبار.

قبل ما ادخل في الspectrum ما انساش اقولك ان الchloramphenicol هوه ***bacteriostatic*** يعني ما بيعملش killing للبكتيريا يعني ما هواش bactericidal انما هوه برضو ماشي مع القاعدة اللي بتقول انه كتير من ألantibiotics اللي شغاله على الprotein synthesis لو الconcentration بتاعها

زاد بتتحول الى bactericidal.

انما في الchloramphenicol احنا غالباً احنا عايزين نؤكد على انه هوه هيبقى bacteriostatic لأن انا مش هقدر اديه ب high concentration لأن هوه toxic، على الورق تقدر تكتب انه هوه bacteriostatic وف الhigh concentration يتحول الى bactericidal انما practically هوه ***bacteriostatic***.

🟩spectrum:

بيجيب كتير جداً من الgram +ve bacteria وبيجيب كتير جداً من الgram -ve bacteria وبيجيب قطاع كبير جداً من الanaerobic اللي هيه الرخمه وما تجيش بسهولة جابها كمان بالمرة، يبقى هوه ده اللي بيحق لنا اننا نسميه broad spectrum.

وبيجيب كمان الatypical organism اللي همه الستة:

✅chlamydia
✅mycoplasma
✅Legionella
✅Borelia
✅Rickettsia
✅coxiella

بيجيب الستة دول بس بvariable degree مش بدرجة وحده،

يعني ممكن تقول ان اكتر وحده حساسه له وبيجيبها هيه ال rickettsia دي اللي بتعمل RMSF، يعني كأن ال chloramphenicol بيجيب ال typical & atypical organism.

🟩Therapeutic uses:

ال uses بتاعة ال chloramphenicol النهارده very restricted يعني زي ما قولتلك مش كتير خالص نستخدم ال chloramphenicol خوفاً من المشاكل بتاعتو، انما الكتب كاتبه ايه بقى⁉️

كاتبه ان ال chloramphenicol ممكن يستخدم as 2nd choice في بعض ال infections، انما انا مش عاجبني الخيار التاني، هنخليه بينا وبين بعض 3rd choice يعني تجرب قبلوا دواء واتنين وان فشلوا دول يبقى يأتي ف المرتبة التالته ال chloramphenicol، اديلك مثال كده بالحاجات اللي ممكن نستخدمو فيها as a 3rd choice:

1️⃣atypical infection:

انا مثلاً قدامي عيان عندو RMSF أو عندو Q-fever او عندو Borelia اللي هيه lyme disease، انا هجرب فيه اولاً ال Macrolides، لو ما نفعش ال Macrolides انا كنت بجرب ال Doxycycline اللي هوه من عيلة ال tetracycline يبقى ده

الخيار التاني، طيب لو المرض الموجود ده مقاوم للmacrolides والdoxycycline، انا ممكن بقى ادي الchloramphenicol كخيار تالت.

✅1st choice: Macrolides
✅2nd choice: tetracycline (Doxycycline)
✅3rd choice: chloramphenicol

2️⃣meningitis & typhoid fever

بس برضو نستخدمو as 3rd choice، ما تكتبش ف الإجابة 2nd choice ممكن الممتحن يقفلك عليها يقولك لا هوه 3rd choice، يعني مثلاً لو قدامي عيان عندو meningitis ايه هوه ال 1st choice في الmeningitis⁉️

الpenicillin، ما نفعش الpenicillin هجرب Cephalosporins في الmeningitis، طيب ما نفعوش الاتنين دول رقم تلاته بقى الchloramphenicol ممكن يجيب نتيجة، لأن الmeningococci البكتيريا اللي بتعمل meningitis والH.influenza برضو احياناً تعمل meningitis وبتبقى رخمه جداً، الchloramphenicol فعال جداً بيجيب الH.influenza دي، امشي على القاعدة هوه دايماً يأتي ال3rd choice.

Meningitis:

✅1st choice: penicillin
✅2nd choice: Cephalosporins
✅3rd choice: chloramphenicol

كان من زمان هوه رقم واحد ف الtyphoid fever زمان انما دلوقتي هوه 3rd choice، ف الtyphoid برضو رقم واحد بجرب penicillin اجرب ما نفعش، penicillinحاجة من عيلة ال cephalosporinال من الجيل التالت اللي هوه Cefotaxime والcefoperazone.

طيب ما نفعوش دول، اجرب حاجة من العيلة اللي جايه اللي هيه fluroquinolones بجرب منها ciprofloxacin، دول كلهم لو ما نفعوش استخدم chloramphenicol.

Typhoid fever:

✅1st choice: penicillin
✅2nd choice: Cephalosporins (3rd gen.)
✅3rd choice: fluroquinolones
✅4th choice: chloramphenicol

3️⃣eye drops:

هنا معندناش محاذير بقى هوه قطرة عين وما فيش مشكلة، بيستخدم كتير كقطرة عين على اعتباره local وما يدخلش الجسم ومتخافش منه ابداً.

🟩adverse effects:

1️⃣bone marrow suppression:

هفصل دي شويه عشان ما تتلخبطش فيها في الmcq لأن ممكن حد يطير منك درجة وانته مذاكر، مذاكر كويس وتطير الدرجة برضو، الBM suppression يا شباب اللي بيحصل مع الchloramphenicol بيحصل ف صورتين:

✅الصورة الأولى: بتبقى ***mild & reversible*** متخافش منها، ممكن تحصل نتيجة الdose يعني dose-dependent يعني العيان خد chloramphenicol بكمية كبيرة
والchloramphenicol راح للbone marrow زي ما قولتلك عمل inhibition للprotein synthesis في الmitochondria فحصل BM suppression.

طيب علامتها ايه⁉️

هتجي تعمل blood picture تشوف صورة الدم تلاقي العيان عندو شوية anemia صغيرين، الWBC قليلة، الplatelet قليلة، انما هيه reversible متخافش منها، اللي عايزك تاخد بالك منه انها:

⛔Reversible
⛔dose-dependent

وبتحصل اثناء العلاج، اثناء ما العيان بياخد علاج الchloramphenicol بتبان عليه اعراض الanemia، انته بتعرف انه بدأ يجيلو BM suppression، مثلاً هيجيلو sorethroat وهيجيلو fever & fatigue وممكن تجيلو رعشه.

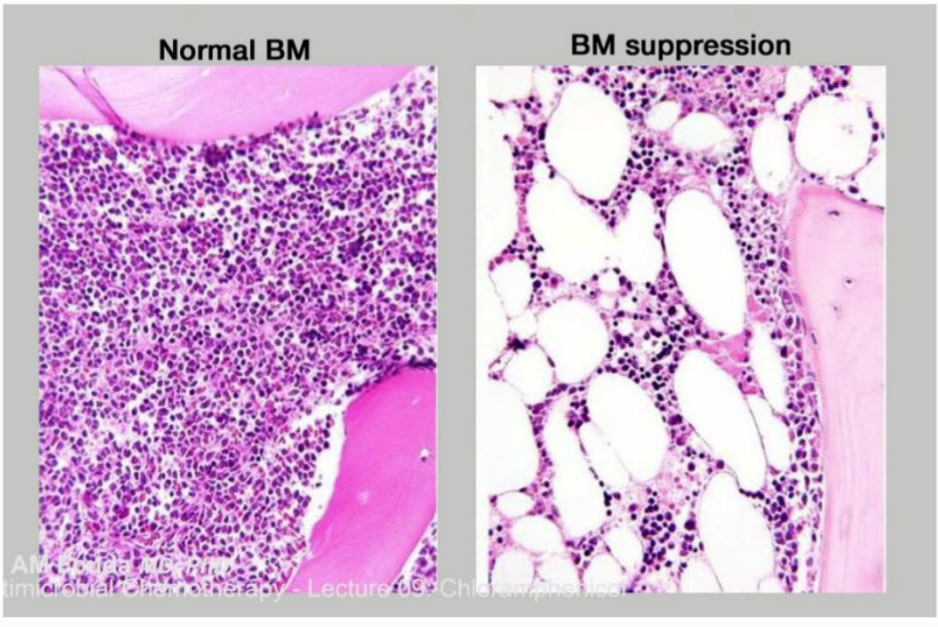
كل ده هتشك ان فيه something wrong في الBM اعمل blood picture هتبان ان فيه anemia، خلاص بتوقف الchloramphenicol وتديلو الحاجات البسيطة اللي هنقولها.

✅الصورة التانية: ***severe & irreversible*** ولها اسم تاني ***aplastic anemia***، يعني ايه aplastic anemia⁉️

يعني الBM حصل فيه complete failure، تجي تاخد صورة دم تلاقي كل حاجة ف الدم خلاص مش موجودة، الWBC قليلة جداً، الRBC على ألحد الأدنى، كأن الblood بقى ميه كده، تجي تاخد ابره وتاخد عينة من الBM وتشوفها تحت الmicroscope تلاقي الBM بيكون Acellular يعني فاضي زي الصورة اللي على أليمين (لاحظ الصورة اسفل البوست).

الBM حصل فيه toxicity بقى stake، الchloramphenicol راح مسح الcells خالص، يعني اقل من 25% من قوة الBM ده اللي موجود، 75% اتمسحوا.

الaplastic anemia دي حاجة خطيرة جداً يا شباب، الmortality بتاعها تقترب من 50%، ان حصلت يبقى 50% من الناس تموت، يعني من كل عشرة ممكن يموت منك 5 رغم انك بتحاول علاجها.



بص للملاحظات الغريبة دي اللي هيه الcriteria بتاعة الaplastic anemia اللي بتحصل مع الchloramphenicol...

⛔dose-independent:

هيه ملهاش علاقة بالdose خالص، يعني ممكن حضرتك تدي حباية chloramphenicol وحده oral والعيان يحصلو aplastic anemia من حبايه وحده بس، طيب ليه حبايه وحده تعمل البلوه السوده دي والBM يتمسح⁉️

والله منعرفش!! لو كنا نعرف هنقولك، انما في ناس بيقولوا ان الموضوع genetic، بعض الناس عندهم genetic predisposition حساسين للtoxicity بتاعة الchloramphenicol.

⛔No test:

طيب هل انا عندي test ممكن اتوقع بيه ان الشخص ده لو خد chloramphenicol ممكن يحصلو aplastic anemia⁉️ لأ والله معنديش اي test، معنديش اي علامة تخليني اتوقع.

⛔It occurs weeks after taking the treatment:

الحاجة التالته انها ما بتحصلش اثناء العلاج، يعني العيان ياخد chloramphenicol زي الفل ويعيش تماماً مفيش اي مشكلة ويتعالج ويقعد شهر واتنين وتلاته ومعندوش اي مشكلة، ثم فجأة يدخل ف كلمة aplastic anemia بعد اسابيع او شهور من العلاج.

طيب حصلت دي (mild BM suppression) او دي (aplastic anemia) بنعالجهم ازاي⁉️

هنحاول نعالجها باللي هقولك عليه ده..

✅blood transfusion:

لو حصلت الaplastic anemia لا مفر من ال blood transfusion، العيان مثلاً هياخد كيسين دم فيما فوق، يعني ممكن يحتاج 2 او 3 او 4 اكياس دم على حسب ال severity of BM suppression، دي اول كلمة تقولها ف العلاج fresh blood transfusion.

✅BM stimulant factors:

زي حاجة اسمها granulocytes macrophage coloni

بص على الصورة دي (لاحظ stimulating factors (GMCSF)، الصورة اسفل البوست) دول نوع من الحقن نستخدمهم عشان ننبه اللي سممها BMعلى امل انك تعيد احياء ال BMال chloramphenicolال.

ال NEUPOGEN اللي على الشمال ده اللي اسمو العلمي ***filgrastim*** ده شهير جداً، وال Leukine اللي جنبو برضو دول الاتنين نستخدمهم subcutaneous(SC) لمدة 14 يوم وخلال كل الأيام دي تابع ال blood picture، اول ما تتحسن نوقف خلاص، الأدوية دي طبعاً expensive وبتبقى حمل على العيان انه يجيبها.

✅corticosteroids:

ممكن تدي اي نوع من ال corticosteroids (ال cortisone مثلاً) على امل ان ال cortisone يقلل الهجوم وال toxicity اللي حاصله من ال chloramphenicol على ال BM cell...

لأن في ناس بيفسروا ان الحكاية مش بس حكاية ان ال chloramphenicol هوه نفسو toxic وبيموت ال cells لأ وكمان في immune reaction كمان بيروح لل BM وقد يكون ده تفسير ان ال aplastic anemia ليه بتحصل متأخر، ليه بتحصل بعد شهرين او تلاته، بيقولوا الموضوع مش بس ان ال chloramphenicol بيسمم ال BM ده كمان induced

immune reaction.

2️⃣ Grey-baby syndrome:

الأطفال تحت سن سنتين معندهومش الإنزيم اللي بيعمل metabolism لل chloramphenicol زي ما جبتلك السيرة من شويه، الانزيم اسمو ايه؟ glucuronyl transferase (GT) مش موجود ف الأطفال الصغيرين.

ولذلك لو ست حامل او بترضع او طفل تحت سن سنتين خدو chloramphenicol جسمو مش هيعمل metabolism، الدواء هيتحوش ف جسمو وهيعملو الصورة اللي انته شايفها دي (لاحظ ألصورة اسفل البوست).

دي كلها اطفال خدت chloramphenicol سواء اتولدوا بعد ما

الأم خدت chloramphenicol اثناء الحمل أو اخدوه ف سن صغيره، تحوش الchloramphenicol فجسمهم لأن الGT مش موجود عندهم، الchloramphenicol راح عمل toxicity للBM ف صار عندو anemia و cyanosis.

الanemia مع الcyanosis اللي هوه شحوب الجلد مع الإزرقاق ده يديك لون grey عشان كده سموها grey-baby يبقى الskin كده لونه grey باهت ومايل للأزرق، يحصلو كمان cardiovascular collapse ضغطو يوطى.

كمان irregular respiration وتلاقي عندو abdominal distension وما انساش اقولك ان الmortality تبقى 40% يعني 40% منهم هيموتوا لأن معندناش دواء خاص بالchloramphenicol toxicity في الأطفال.

العلاج في الحالة دي supportive يعني هندي fluids وهنعمل supporting Cardiovascular function وهنعرض الطفل للضوء على أمل ان الضوء يساعد الliver يشتغل ويعمل induction للmicrosomal enzyme، هنحاول نديلو بعض الادوية اللي بتعمل induction للliver وتنشط الliver، كل دي محاولات وفي الأخير الmortality بنسبة 40%.

3️⃣inhibition of CYP450:

الchloramphenicol من ضمن الأدوية المتصنفه انها microsomal enzyme inhibitor، ف ممكن لو اتاخد مع ادوية تانية يزود الtoxicity بتاعتها، انما هل دي خطيرة⁉️ لا مش خطيرة ومتهمنيش اوي.

Tetracycline (Lecture8️⃣):

عيلة الtetracycline بقى عيله مهمه جداً عايزك تاخد بالك منها، تاخد بالك من الحاجات اللي اول مرة هتسمعها ألنهارده، حاجات ما قولناهاش خالص ومش هتتكرر تاني لأن العيلة دي مميزة جداً ببعض الحاجات اللي الممتحن بقالو حافظها مية سنة وهيسألك فيها.

مين همه الأول عيلة الtetracycline⁉️

بداية اكتشافها في الأربعينات 1945، كانوا اكتشفوا الoxytetracycline اللي هوه الprototype، في منتصف الأربعينات لما اكتشفوا الoxytetracycline بدأوو بقى يشتغلوا عليه ويعملوا حاجات derivatives منه افضل منه ف المواصفات.

القانون اللي اتعودنا عليه انه الدواء الاولاني اللي بيطلع مش كويس نعمل بقى منه حاجات بتبقى modified افضل منه.

افراد العيلة دي...

✅Oxytetracycline
✅Doxycycline
✅Minocycline
✅Demeclocycline
✅tigecycline

لو الأسماء عاملة معاك مشاكل هتحفظلي بس ال ***Doxycycline*** وهعملك عليه دايرة لأن ده اهم واحد فيهم وده اللي بتيجي عليه اسئلة كتير وهوه غالباً اللي بنستخدمو اكتر واحد فيهم كلهم.

🟨chemistry:

بصوا يا شباب على الصورة دي كده (لاحظها اسفل البوست)، هتلاحظ ان الM.wt بتاعهم كلهم اقل من 500Da ما عدا الtigecycline اللي هوه احدث واحد في العيلة، الM.wt بتاعو تخطى 500Da اللي انا كاتبو بالأحمر.

ده معناه ان الabsorption بتاعهم كلهم اذا بتتكلم عن الM.wt فهوه ماشي على القاعدة ومناسب اقل من 500 ما عدا الآخراني (tigecycline) مش هينفع خالص oral مفيش منو oral كلو حقن، ليه⁉️ لأنه

not absorbed orally..

غير الM.wt بقى انا عايزك تلاحظ حاجه تانية في الoxytetracycline وفيهم كلهم، عايزك تلاحظ الOH-group اللي باللون البرتقالي اللي كلمتك عنها مرة واتنين وقولتلك لما تلاقي اي structure فيه مجموعات Hydroxyl كل ما تزيد المجموعة دي كل ما بيبقى Water-soluble.

بما ان الoxytetracycline فيه خمس مجموعات OH زي ما انته

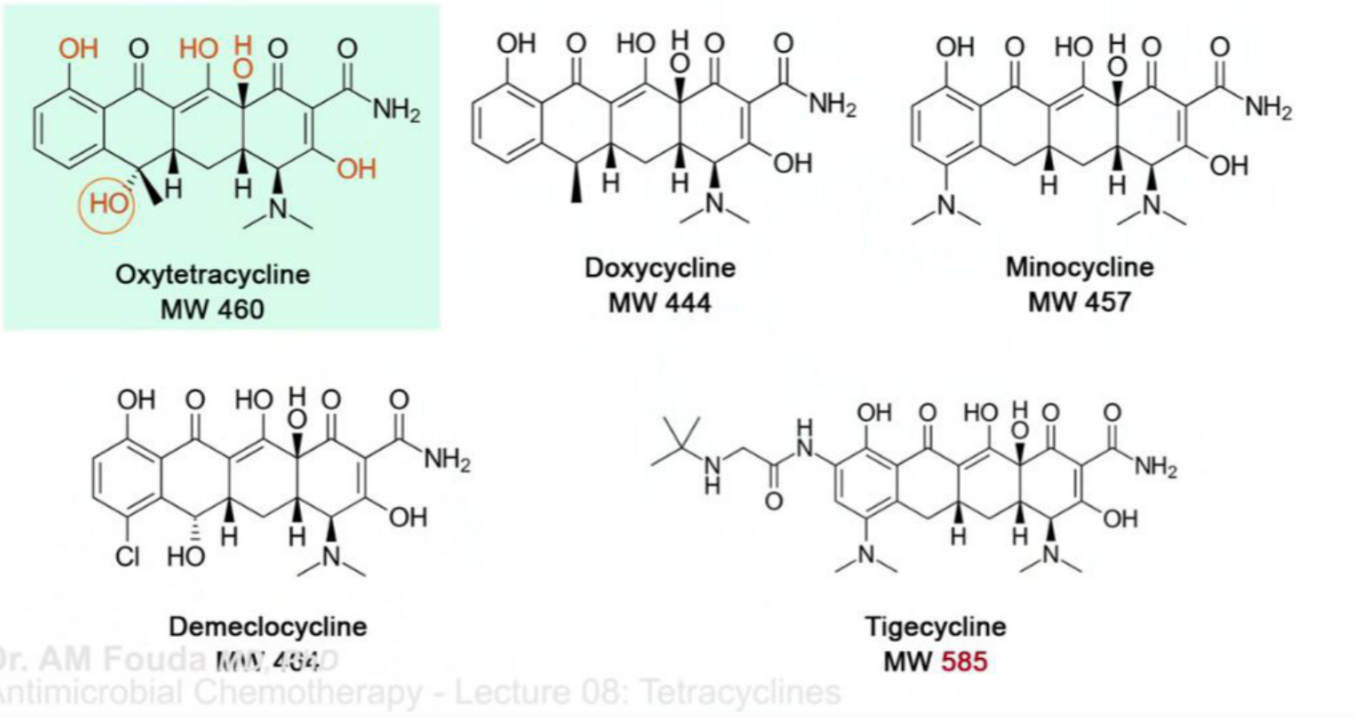
شايف فتبقى الwater solubility بتاعتو عالية يعني بيدوب ف الميه، ده بقى هيعيق موضوع الabsorption، يعني اذا انته قولتلي الM.wt اقل من 500Da هرد عليك واقولك ...

بس الOH-group كتيره، ف كده تبقى مجموعات الOH كتيره فيهم كلهم فيبقى الabsorption بتاعهم فيه مشكلة لأن هذا الmolecule more water soluble than lipid soluble.

بص بقى على الDoxycycline & Minocycline هتلاحظ ان احنا حاولنا نشيل مجموعة Hydroxyl من الخانه الخامسة اللي انا محوطهالك بدايره هتلاقيها مش موجودة في الDoxycycline ولا في الMinocycline.

همه ليه عملوا كده⁉️

عشان يحاولوا يزودوا الlipid solubility، مهو انته كل ما تقلل الOH group كل ما الmolecule يبقى more lipid soluble، من الشكل كده هتعرف ان الminocycline & Doxycycline افضل من حيث الabsorption افضل منهم كلهم، بص على ألرسم هتلاقي كلهم فيهم basic four ring structure، هيه اتسمت tetracycline عشان الأربع حلقات دول اللي انته شايفهم.



🟨pharmacokinetics:

✅Absorption:

طبعاً بعد المقدمة اللي انا قولتهالك ف الكيمياء هتقولي ان همه more Water-soluble ي دكتور ف الabsorption بتاعهم incomplete، يعني جزء بيمتص وجزء بيتبقى، طيب الجزء اللي بيتبقى ده هيعملنا مشكلة خليهالي آخر الفيديو لما اوصل الadverse effects.

يا ترى الfood اخبارو ايه⁉️

الfood بيعمل معاه مشكلة بيقلل الabsorption، يعني هوه الabsorption في الأصل فيه مشكلة والfood يزود الحكاية دي، بس المرة دي القصة مميزة شويه خد بالك منها، احنا جبنا سيرة

الfood مرة وانا بكلمك على عيلة الMacrolides، قولتلك ان الfood بيقلل الabsorption بشكل عام لعيلة الMacrolides.

لكن عيلة الtetracycline الfood هيقلل الabsorption بميكانزم لازم تكون عارفو، الfood اللي بناكلو يا شباب مؤكد يكون فيه calcium او iron او zinc او Alminium، اتضح بقى ان اي metal من اللي انته شايفهم دول...

✅Calcium
✅Iron
✅Alminium
✅Zinc

اي حاجة فيها divalent او trivalent من الmetals دول، الحاجات دي كلها بتعمل complex مع الtetracycline ومتفهمش ليه هيه مميزة على الحكاية دي، تحب تعمل complexes مع الmetals، النتيجة ان اي اكل ف الدنيا فيه الmetals دي هيعمل chemical complex يسموها ***chelate***.

الchelate معناها chemical complex وبالتالي الabsorption يبقى فيه مشكلة، هتلاقي الدكتور بيناقشك كده ويقولك يدكتور هوه ينفع ابلع كبسولة Tetracycline واشرب وراها كوباية لبن⁉️

قولوا ما ينفعش...

طيب اكل زبادي لأنها تتعب المعدة وتعمل مشاكل الكبسولة دي⁉️
ما ينفعش لأن الحاجات دي كلها فيها calcium، والcalcium هيربط في الtetracycline ويعمل insoluble complex ويمنع الabsorption.

هيقولك افرض طيب ان في واحد عندو peptic ulcer وماشي على الأدوية اللي اسمها Antiacids اللي هيه مضادات ألحموضة، هتقولي ان الantiacids كان فيها Alminium و magnesium متنفعش مع الtetracycline تعمل complex.

هيقولك طيب واحد عندو anemia وبياخد iron ايه الحل⁉️

قولوا شوف كل اللي انته بتقولوا ده كله مردود عليه، كل الحاجات الdivalent والtrivalent هتعمل complex مع الtetracycline، الحل بسيط جداً انك حضرتك ما تديش الحاجات دي مع tetracycline لازم تعمل على الأقل space نص ساعة ان لم يكن 1hr، يعني عايز تبلع حباية الtetracycline او الكبسولة ابلعها بس اعمل space بينها وبين اي حاجة تشك ان فيها metal ion.

✅distribution:

1️⃣BBB:

هوه طبعاً القانون بتاع الBBB ماشي مع الabsorption، همه بما انهم incompletely absorbed يبقى برضو همه بيعدو الBBB بس بكميات قليلة مش كتيره اوي، ومقدرش اعالج بيهم CNS infection او اي حاجة في الbrain.

2️⃣body fluids:

يعني مثلاً الprostate وبقية الbody fluids بتوصل لها⁉️ آه بتوصلها لكن على الbrain كانت شويه.

3️⃣placenta & breast milk:

لو وحده حامل وجاتلك العيادة لازم تبقى عارف، والله همه بيعدوا الplacenta وبينزلوا في الbreast milk، السؤال هنا هل همه teratogenic⁉️ هل بيضروا الجنين⁉️

الإجابة آه teratogenic وممكن تعمل مشكلة ف الجنين عشان كده بعد شويه هقولك عيلة الtetracycline ممنوعة تماماً في الpregnancy وفي الbreast feeding عموماً ليه يا سيدي⁉️

لنفس السبب اللي احنا قولناه من شويه، مش لسا قايلين ان الtetracycline بتحب تربط ف ألcalcium، طيب لو وحده pregnant خدت tetracycline، هوه مش هيروح يربط ف ألcalcium اللي فجسمها لأن العظم اللي فجسمها خلاص

الكالسيوم ده ف العظم بتاعها permanent مفيش مشكلة...

انما الجنين اللي لسا العظم بتاعو بيتكون ومحتاج calcium هتروح الtetracycline تربط مع ألcalcium وتدخل في تكوين العظم وتكوين الجنين نفسه، ف هيتولد الجنين ب abnormal bone formation تلاقي عندو مشكلة ف العظم والأسنان بتاعتو ما نموش كويس وتطلع فيها مشكلة زي ما هنقول في ال adverse effects.

لا تقدر تديها لوحده حامل ولا لوحده بترضع ولا حتى لطفل تحت سن 8 سنوات خوفاً من انها تروح تعمل complex مع الcalcium اللي ف عظمه وتعملنا مشاكل.

✅metabolism:

معندناش ملاحظات كتير، الmetabolism بيحصل في الliver، غير اني هقولك ان عيلة الtetracycline هيه extensively metabolized يعني بتتكسر بكميات كبيرة يعني بتبلع القرص الكمية اللي تنزل في الurine غالباً بتبقى metabolize يعني الدواء بيكون اتكسر خلاص.

✅excretion:

غالبية الtetracycline تخرج عن طريق الkidney، يعني تقريباً 80% من الdose تخرج Renal عن طريق الkidney، و 20%

بتخرج عن طريق الbile، يعني الغالبية هتطلع في الurine.

الغالبية (80%) بتنزل عن طريق الurine على كده هسألك سؤال، هل تقدر تعالج بيها urinary tract infections⁉️ الإجابة لأ.. لأن الدواء لما بينزل في الurine ما بينزلش unchanged لأ بينزل metabolite، مهياش زي الaminoglycosides لأ ده بينزل متكسر وبالتالي ما ينفعش.

طيب هل كل الtetracycline بيشتركوا في اللي احنا قولناه⁉️

الإجابة آه كلهم يشتركوا ما عدا...

👉Minocycline
👉Doxycycline

بس انا عايزك تركز على الDoxycycline لأن الMinocycline مش هتيجي سيرتو كتير ما تخافش، ركزلي على الDoxycycline لأن ده اللي هتيجي سيرتو كتير وهتشوفو كتير ف الأسئلة بنسبة 99%، الDoxycycline بالذات مختلف عن اللي احنا قولناه كله، ليه بقى⁉️

هوه انا مش لسا موريك في الكيمياء بتاعتو ان هوه افضل في الabsorption لأن احنا شلنا منه مجموعة Hydroxyl فبقى more lipid soluble، فيبقى هوه بيمتص شويه افضل منهم كلهم، يعني الإمتصاص بتاعو يكاد يكون complete يعني يقترب

من كلمة 100% لأن الlipid solubility بتاعتو كويسه.

تيجي بقى للexcretion بتاعو تلاقيه ما هواش 80% و 20% انما تلاقيه 50% renal و 50% biliary يعني بيخرج عن طريق الliver بنسبة 50% ده معناه ايه⁉️ معناه ان الDoxycycline ليه dual route of excretion، الdual معناها يخرج بطريقتين.

هل ده له تطبيق clinical⁉️

آه yes.. هيقولك لو العيان عندو renal impairment الكلى تعبانة، هل تقدر تدي tetracycline بشكل عام⁉️

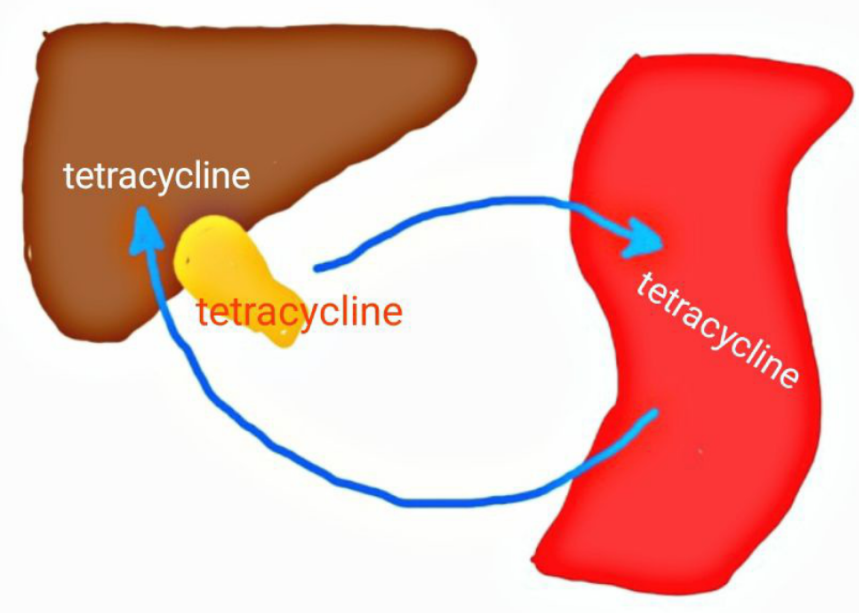
جاوبوا على طول وقولو لأ مقدرش ادي Tetracycline لأنها بتخرج بنسبة 80% معتمدة على الkidney والkidney تعبانة ما اقدرش.

الا لو كان ***Doxycycline*** اقدر اديه ف عيان عندو renal impairment مخافش، ليه⁉️ لأن لو الكلى مش قادره تخرجو سيادتو هيخرج عن طريق الliver، هوه ليه بابين يخرج منهم ويختار الباب اللي يعجبو.

بس بص بقى عايز انبهك في الexcretion لحاجة مهمة، احنا قولنا ان في جزء من الtetracycline عموماً بيخرج عن طريق الbile، وعن طريق الbile يعني intestine، يعني الbile هترميه في الintestine.

أهو الجزء من الtetracycline اللي بيترمى في الintestine ده بيرجع للliver تاني، بيحصلو حاجة اسمها ***enterohepatic circulation*** يبقى الliver لسا راميه يقوم الدواء راجعلو تاني، وانا نبهتك مرة ان اي دواء بينزل عن طريق الbile ويرجع تاني للLiver.

هذا الدواء خد بالك منه وحاسس على الliver منه لأنه غالباً هيكون حمل تقيل على الliver وهيعملك hepatotoxicity، يبقى انا دلوقتي وانا بشرح الpharmacokinetic غششتك بعض الadverse effects اللي ممكن تحصل وتسهل علينا ف نهاية الفيديو ان شاءالله.



🟨mechanism of Action:

عيلة الtetracycline اكبر عيلة هتسمع عنها ف حياتك، بتجيب كائنات مختلفة، بتجيب gram positive و gram negative و anaerobic وتجيب حاجات atypical، تجيب حاجات كتير جداً الا انها فيها مشكلة اصابتها في مقتل زي ما هنشوف دلوقتي...

آدا ألRibosome زي ما احنا متعودين حتتين 30s & 50s، الtetracycline بتيجي تربط في ال30s زي عيلة الaminoglycosides، بس مختلفة ف ايه والحاجة اللي اصابتها ف مقتل وبوظت سمعتها انها لما تمسك ف ال30s بتمسك برابطة ضعيفة جداً و Reversible بالنتيجة هتكون bacteriostatic وليس bactericidal.

لو حد طلب منك مقارنة سريعة بين ال tetracycline & aminoglycosides قولوا الaminoglycosides لما كانت بتمسك بال30S كانت بتمسك برابطة ***Irreversible*** وكانت ***bactericidal***.

ويومها قولتلك عيلة الaminoglycosides حتى في الconcentration الصغيرة اوي هيه bactericidal لأنها لما تمسك ف ألRibosome بتحلف مية يمين انها خلاص مش طالعه والبكتيريا خلاص اتحكم عليها بالإعدام.

انما الtetracycline رغم انها ماسكة ف ال30s زيها الا انها

ضعيفة و ***Reversible***، النتيجة ان هيه bacteriostatic وليس bactericidal، احياناً بعض الطلبة بيحتار وهوه بيذاكر، يقرأ انه الaminoglycosides بتمسك ف ال30s وهيه bactericidal والtetracycline بيمسك كمان ف ال30s ولكنه bacteriostatic‼️

ايوه الmode of binding مختلف...

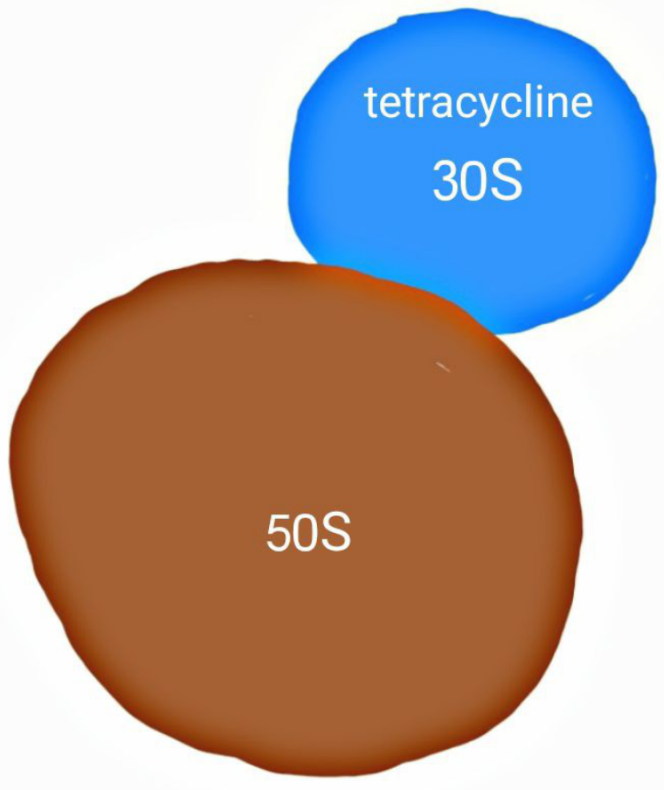
✅في حالة الaminoglycosides الرابطة قوية و irreversible البكتيريا بتموت على طول وما تقدرش تهرب.

✅في حالة الtetracycline هتمسك في ال30s وبعد شويه البكتيريا هتطور نظام جديد يحمي ألRibosome خالص من الtetracycline، البكتيريا بتصنع بروتينات متخصصة تجي توقف ف المكان ده والtetracycline متعرفش تربط تاني ف ألRibosome خالص، البكتيريا كده هتكتسب مناعة بسهولة جداً.

وبناءً عليه كنا بنقول ان الaminoglycosides كانت bactericidal في الsmall concentration انما ال tetracycline bacteriostatic even in high concentration.

يعني حتى لو اديت tetracycline بكميات مهوله على امل انها تتحول الى bactericidal والله ما هيحصل، يبقى البكتيريا بسهولة تاخد resistance من الtetracycline.

✅Tetracycline 👉 30S : Reversible
✅aminoglyco. 👉30S : irreversible



🟨Spectrum:

ال tetracycline دي اكبر عيله هتسمع عنها في حياتك كلها من حيث ال spectrum، بتجيب عدد مهول من ال gram positive وال gram negative وال anaerobic زي ما هنشوف بعد شويه في ال therapeutic uses.

1️⃣gram positive:

بتجيب most gram positive غالبية الgram positive بس
في حاجات مستثناة مش هتجيبها خدها على جنب كده زي مثلاً:

Except👉✅***staphylococci***

مش هيه بس في حاجات تانية انما انا بركز على
الstaphylococci لأن دي الأكتر اهمية بالنسبالنا.

2️⃣gram negative:

بتجيب most gram negative يعني قطاع كبير من ال gram
negative بس لو عايز تقول بقى حاجات مستثناة في ال gram
negative ف خلينا في ال pseudomonus، ال
pseudomonus دي بكتيريا highly resistance ومش بسهولة
جداً اي دواء يجيبها.

Excpt👉✅***pseudomonus***

3️⃣anaerobic bacteria:

بتجيب قطاعات كبيرة من الanaerobic bacteria وانا قولتلك
مرة ان الanaerobic bacteria لها small rate of growth
وغلسه جداً في علاجها، الtetracycline شغاله على قطاعات

كبيرة منها بس مش كلها برضو، انا استثني منها ال clostridium difficile.

Excpt👉✅***Clostridium difficile***

4️⃣atypical microorganisms:

فاكر الحاجات اللي اسمها Calm my leg، اللي هيه اختصار ل:

✅chlamydia
✅mycoplasma
✅Legionella

هذه كائنات مختلفة عن البكتيريا فبيسموها atypical لأن اغلبيتها كائنات بتعيش intracellular يعني كائنات obligatory هيه حياتها كلها جوا جسمك مش زي البكتيريا العادية، فاكر ال chlamydia دي كانت بتعملنا مشاكل، كانت بتعملنا eye infection و genital infection.

وال mycoplasma كانت بتعمل نوع مميز من ال pneumonia اسمو mycoplasma pneumonia، وال legionella كانت بتعمل legioners disease افكرك كانت بتيجي من التكييفات...

وانا بشرح موضوع ال Macrolides قولتلك ان في بكتيريا دايماً

بتعيش في الair condition بتعيش في الميه اللي في التكييفات فبتعملنا pneumonia يسموها legioners disease، أهو الtetracycline بتجيب التلاته دول زي الMacrolides وان كانت اضعف شويه من الMacrolides.

هتجيب كمان تلاته تانيين بالإضافة إلى الcalm my leg تلات كائنات تانيين ما كانتش الMacrolides بتجيبهم، اللي همه الBRC...

✅Borelia
✅Rickettsia
✅coxiella

✅Borelia:

دي نوع من البكتيريا الspirogettes اللي هيه بتبقى شبه الحلزون وبتعملنا مرض شهير اسمو ***Lyme disease***.

✅Rickettsia:

وبتجيب الrickettsia اللي هيه بكتيريا صغيرة بتعيش intracellular وبتعملنا مرض اسمو ***Rocky mountain spotted fever (RMSF)*** هكلمك عنه وانا بتكلم في الtherapeutic uses.

✅coxiella:

حاجات شبه البكتيريا برضو، وكل اللي انا بقولهولك ده البكتيريا بتعيش فيه intracellular، احنا محتارين ف تصنيفها هيه بكتيريا وله شبه البكتيريا عموماً هيه حاجات صغيرة بتعيش intracellular وبتعملنا ***Q fever***.

5️⃣protoza:

بتجيب حاجات protozoa زي...

✅Malaria
✅toxoplasma
✅entamoeba histolytica

كل دي حاجات protozoa لأن الtetracycline لاقوها حاجة غريبة جداً بتمسك ف ال30s بتاع البكتيريا وبتمسك كمان ف ال40s بتاع الكائنات اللي هيه protozoa اللي هيه زي الMalaria والtoxoplasma والE.histolytica.

وان كان احنا مش هنستخدم الtetracycline لعلاج الأمراض دي، لأن الامراض دي ليها ادوية متخصصة هبقى اكلمك عنها في حينها،

بص كده الspectrum ده انته شفتو كده ومش هتشوفوا في ادوية تانية.

هذا الspectrum الرهيب من التغطية بيغطي كل الكائنات دي رغم كده الا ان الtetracycline سمعتها مش قد كده يعني ما بنستخدمهاش كتير، في فرق بين الكلام اللي على الورق والكلام اللي احنا بنعملو ف المستشفيات، غالبية الناس اللي عندهم infections كده وله كده ما بنستخدملهومش tetracycline لأن زي ما قولتلك هيه bacteriostatic وضعيفة جداً والبكتيريا تاخد منها resistance بسهولة جداً.

🟨therapeutic uses:

الtetracycline متقوليش مثلاً نستخدمها في الosteomylitis متقوليش meningitis هشطبلك عليها، لأن كل الكلام ده بالنسبالي خلاص ما بنستخدمش فيه tetracycline لأن هيه مش بالقوة اللي تخليها تعالج infection هنا وله هنا infections رهيبة.

انما هكتبلك خمس حاجات هنا، الخمس حاجات دول
الtetracycline مميزة جداً فيهم تاخد بالك منهم كويس اوي، والtetracycline نديها جايزه ف الخمس حاجات دول اللي انا هعدهوملك دول.

1️⃣calm my leg infections:

⭕chlamydia: eye & genital infections
⭕mycoplasma: pneumonia
⭕Legionella: legioners disease

اي infection بالتلاته دول الtetracycline تنفع لعلاجهم، الchlamydia بتعمل eye infection لو انته فاكر، وتعمل حاجة اسمها genital infection، وقولتلك ان الchlamydia دي مشكلة كبيرة ف اوروبا، من كل عشر ستات على الاقل في ست عندها chlamydia و genital infection.

طبعاً الmycoplasma بتعمل نوع من الpneumonia اسمو mycoplasma pneumonia، الlegionella بتعمل المرض اللي بيجي من التكييف، التلات حاجات دول اذا شفت case سيناريو وشكيت ان هذا المريض عندو وحده من الحاجات دول افتكر بقى ان الfirst line هيه الMacrolides اللي احنا تكلمنا عنها.

انما لو الMacrolides ما نفعتش يبقى الsecond choice حبيبتنا بتاع النهارده اللي هيه tetracycline، الكلام ده بيبين الطالب الفاهم من الطالب اللي بيذاكر اي كلام.

💥الخلاصة:

Drug of choice for calm my leg infections:

✅1st line: Macrolides
✅2nd line: tetracycline

2️⃣RBC:

هنا الtetracycline ف علاج الRBC بيجي 1st choice، نعكس القاعدة بقى، يجي وراهم الMacrolides بقى as 2nd choice.

✅1st line: tetracycline
✅2nd line: Macrolides

⭕***Borelia***:

الborelia دي يا شباب زي ما انته شايف ف الصورة (لاحظ الصورة اسفل البوست) هيه نوع من الspirogettes بتيجي غالباً من القرصه بتاعة حشرة زي حشرة البق كده والحشرة دي مشهورة جداً ومنتشرة ف امريكا الشمالية، عشان كده دايماً الحشرة دي بيسألوا فيها الناس اللي بيمتحنوا بورد امريكي.

الحشرة دي لما بتقرص الإنسان بتدخل الborelia ف دمك وتعمل البقع الحمراء دي المميزة جداً، مميزة ليه⁉️

لأن مكان القرصه بيبقى فيه redness وبعدين الredness دي بتنتشر وتبتدي تعمل دايره حواليها تبان كأنها عين الثور، ساعات يجيبلك الصورة دي لأن الcharacterstic بتاعها مميزة جداً، المرض ده اسمه ***lyme disease***، بتعمل كمان arthritis مش بس البقع الحمراء.

ساعة ما يجيبلك ف السيناريو واحد كان عامل camping ف غابة وقعد يومين وبعد يومين بدأ يهرش فجسمو وبدت تطلعلو بقع حمراء ويحصلوا arthritis وجسمو بوجعو وجالو شوية fever، اقولوا آه انته بتتكلم على lyme disease.

الlyme disease على طول Doxycycline وانته مغمض، كبسولة كده فيها 100mg تديها صباحاً ومساءاً لمدة 14 يوم.

✅Drug of choice for Borelia infection:

Doxycycline (***100mg/14day***)

✅Rickettsia:

الrickettsia نوع تاني من البكتيريا ودي atypical bacteria بتعيش جوا خلايا جسمك، بتعملك مرض اسمه (RMSF)، الغريب بقى ان الrickettsia بتتنقل بنفس الحشرة برضو اللي هيه زي البقه دي، انته ونصيبك وبقى، لو معاها Borelia هيجيلك lyme disease لو معاها Rickettsia هيجيلك (RMSF)، ال Rocky mountain يعني هيه الحشرة دي منتشرة في جبال امريكا.

ليه سموها spotted fever⁉️

لأن لما الحشرة بتقرص تعمل حرارة وجسمو بتجي فيه pitkea البقع الحمراء اللي انته شايفها دي (لاحظ الصورة اسفل البوست) يا شباب البقع دي hemorrhagic يعني لو انته هرشت هتنزف عشان كده سموها spotted.

فيجي برضو نفس السيناريو يقولك واحد كان مخيم ف الغابة كان بيصور ف الحياة البرية ومش عارف ايه، حس بقرصة وهرش فيها وبعد يومين تلاته جاتلو البقع دي ف رجلو وحرارتو ارتفعت، قولوا انته بتتكلم على (RMSF) اللي هيه بتحصل بالبكتيريا اللي اسمها Rickettsia اللي هيه atypical bacteria.

وهيه برضو علاجها Doxycycline نفس العلاج بتاع ال lyme disease بس هنا لمدة اسبوع واحد بس، برضو حبايه صباحاً

ومساءاً، 100mg الصبح وبالليل لمدة اسبوع.

✅coxiella:

الcoxiella كائن شبه البكتيريا تصنيفو فيه مشكلة شويه، البكتيريا برضو هنا بتعيش intracellular بتعمل المرض اللي اسمو Q fever ، دي الزرقاء اللي ف النص اللي شايفها ف الصورة دي الcoxiella عايشه جوا خلايا جسمك، بتجي المرة دي من الأغنام عن طريق الإحتكاك بالأغنام والمواشي العشبيه.

الcoxiella دي كتير منتشره ف المواشي اللي هيه حيوانات المزرعة، لو احتكيت بيها ممكن الcoxiella تدخل جسمك وتعملك مرض اسمو Q fever متنساهوش يا شباب ابداً.

الQ fever مرض شبه الإنفلونزا يعني المريض يجي يشتكيلك يقولك يدكتور انا جسمي يوجعني بقالي فترة ومناخيري بترشح

وعمال اعطس على طول وانا بشك انه دور برد بس الغريب انه بقالي شهرين عالحال ده‼️

تسألوا تشتغل ب ايه، يقولك والله انا اشتغل بمزرعة اغنام بربي مواشي هنشك على طول، واكتر ناس بيجيلهم المرض ده الناس اللي ف استراليا لانه من المعروف انه عندهم تربية المواشي والأغنام كتير، همه سموها Q fever لأنها كانت ف الأول مجهولة.

انما مع الوقت عرفنا الcoxiella هيه اللي بتعملها والأعراض عبارة عن flu-like symptoms، الflu-like معناها حاجة زي الإنفلونزا كده، انما بتفرق عن الإنفلونزا انها مستمرة بتقعد شهور، علاجها برضو Doxycycline لمدة أسبوعين وأحياناً الQ fever علاجها بيمتد لمدة سنة.

هل الMacrolides تنفع هنا⁉️
آه تنفع بس تبقى 2nd choice.

For treatment of BRC:

✅1st choice: Doxycycline
✅2nd choice: Macrolides

3️⃣Cholera:

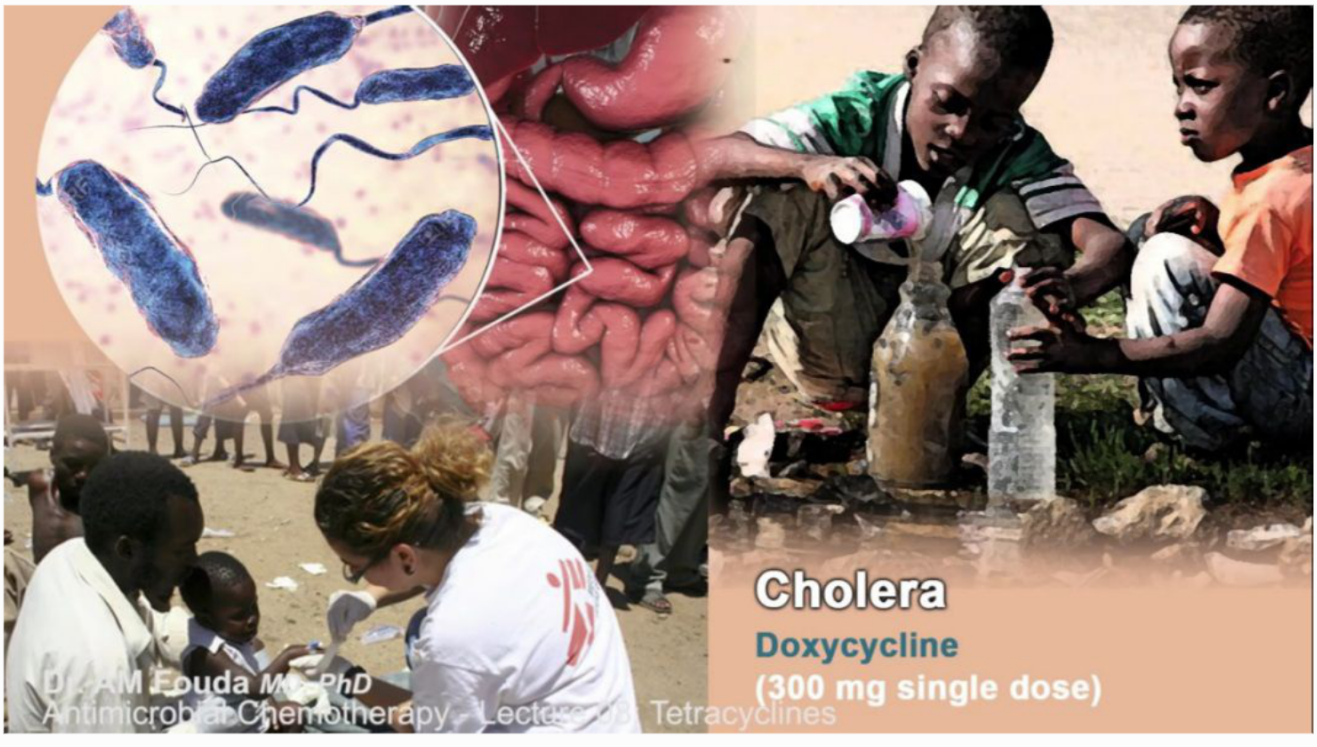
الcholera بكتيريا تلاقيها عاملة زي حرف الواو كده وهيه gram negative bacteria، من المنطقي بما انها gram negative كنت هتقول ان الaminoglycosides ممكن تشتغل عليها، لا الaminoglycosides ما تشتغلش عليها علماً أن البكتيريا gram negative والقاعدة بتاعة الaminoglycosides ماشيه عليها.

الغريب بقى ان الtetracycline هيه اللي بتعالج الcholera، الtetracycline اللي هيه ضعيفة جداً و bacteriostatic، هل الaminoglycosides بجلالة قدرها اللي كانت bactericidal ما هتقدرش عليها⁉️

آه ما هتقدرش عليها، انما اللي يقدر هوه الDoxycycline والغريب ان الDoxycycline ده بيقتل الcholera او بيعالج الcholera

بsingle dose، تلاقي المريض اللي عندو cholera ياخد 300mg of Doxycycline as single dose خلاص ما فيش Cholera.

الcholera اللي كانت بتيجي زمان وتموت ملايين من الناس النهارده خلاص، الناس اللي همه بيستخدموا الميه الملوثة زي ما انته شايف ف الصورة المجتمعات دي اول ما تسمع ان في علاج للcholera ما تخافش، الDoxycycline المريض بيبلع منه تلات حبات مع بعض مع fluids خلاص الكوليرا هتتعالج انما غير دواء ما يعالجها لأن الDoxycycline هوه مميز بيها.



4️⃣Acne:

ساعات يبقى حب الشباب فيه infection، زي ما انته شايف ف الصورة دي (لاحظ الصورة اسفل البوست) يعني البثور اللي انته شايفها دي fatty acid محبوسه يعني الدهون اللي ف العرق

محبوسة ويحصل secondary infection ببكتيريا اسمها QT bacteria.

الQT bacteria عايشه على الطبقة الخارجية للجلد وبتعمل secondary infection فتلاقي الحبوب دي تتحول الى بثور وتعمل أثر ف الوجه لأن هيحصل healing ب fibrosis وتبقى عاملة دمامل مع الوقت.

اكتشفنا بقى ان دكاترة الجلدية بيحبوا جداً يدو Doxycycline حبايه صباحاً ومساءاً، وندیله معه كده كريم يدهن فيه وجهه احنا تكلمنا عنه اسمه Clindamycin T اللي كان معمول منه topical cream، الT معناتها topical.

الDoxycycline يمشي عليها لفترة لحد ما يتأكد ان البكتيريا ماتت والدواء جاب نتيجة، وكمان الClindamycin نديهم مع بعض synergistic، في بعض الناس بيقولوا ان الDoxycycline له ميزة هنا اكتر من كونه antibiotic...

انته هنا هتستغرب هتقولي شمعنى Doxycycline ما الClindamycin كان كافي، اقولك آه صح بس الDoxycycline بيقولوا ان في fraction منه بيخرج عن طريق العرق وعن طريق الدموع، يعني انا من شويه قولتلك انه بيخرج renal & biliary وفي كتب تانية تقول بأنه كمان يخرج عن طريق العرق والدموع.

عشان كده مفيد جداً انك تكتبو للinfection اللي ف الskin او

في العين، يعني دكاترة العيون حافظين infection بيكتبوه كتير ف امراض العيون عشان هوه ينزل Doxycyclineال وبرضو دكاترة الجلدية بيكتبوه عشان هوه يخرج مع tearsمع ال العرق وهيموت البكتيريا اللي اسمها QT bacteria دي.

5️⃣ syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH):

المرض ده ملهوش علاقة خالص بالinfection، ايه بقى القصة⁉️

يا شباب انته عارف ان في حاجة اسمها posterior Pituitary الغدة النخامية بتفرز Anti-diuretic hormone (ADH)، آدا ال tubules بتاعة الnephrone (لاحظ الرسم اسفل البوست) وآدا الLoop of henle وآدا الdistal convoluted tubule وآدا الcollecting duct.

الADH بيروح يشتغل هنا (على receptor في ال collecting duct) اسمه v2 receptor، هوه Anti-diuretic يعني يسحب الميه اللي نازله، يعني كل ما الكلى تخرج ميه الADH بيقول لالا الميه دي كتير هاتولنا شويه ويسحب الميه من الurine.

من رحمة ربنا ان اللevel عندنا بتاعو مضبوط ف ال urine output مضبوط (لتر ونص ف اليوم) وممكن عند بعض الناس الADH ده بيطلع بغزارة وبكميات رهيبة من ألpituitary مش معروف السبب ايه، قد يكون tumor ف ألpituitary وقد يكون hyperplasia وممكن تكون الخلايا نفسها اتجنت وعماله تطلع ADH كتير...

أو ممكن يكون الADH جاي من مصادر أخرى غير ألpituitary زي مثلاً الextrapituitary sources، مثلاً عيان عندو ورم في الرئة او ورم ف الkidney او ورم معرفش فين والورم ده بيطلع ADH فيسموه extrapituitary sources.

انا ما يعنينيش ان الورم جاي من ألpituitary نفسها او extrapituitary، انا اللي يعنيني دلوقتي ان الADH ده لما يبقى زيادة اوي هيروح للcollecting duct يمنع ان الurine ينزل، يعني ال لتر ونص اللي تنزلهم ف اليوم مش هينزلو، النتيجة ان الميه هتتحبس ف الجسم تلاقي العيان بتاعك مورم وعندو heart failure ورجلو قد كده، تجي تقيس الADH تلاقيه عالي فيسمو المرض ده SIADH.

ايه بقى دخل الtetracycline⁉️

الtetracycline بالصدفة كده لما جو يجربوها على بعض الناس لقو ان الtetracycline بتروح تقفل الADH secretion، تجي كده على الcollecting tubule وتخلي الkidney لا تستجيب للADH...

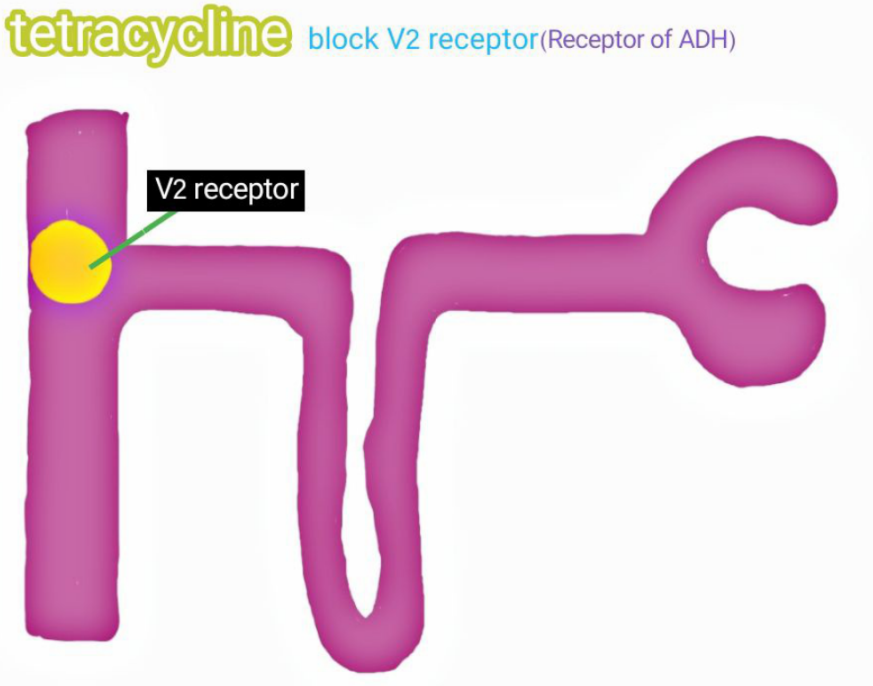
يعني الADH كتير ف دمك بس الكلى ولا حاسه بيه، شلت الورم اهلاً وسهلاً، لو ما شلتش الورم ادي حاجة من عيلة
الtetracycline تروح تقفل الADH secretion وخلاص، يبقى خلاص المرض ده كأنك عالجتو بس مش عالجت الcause
فنسميه symptomatic treatment يعني انته معالجتش سبب المشكلة انما رحت حليتهالي حل بسيط كده وخففت الأعراض.

لو انته سألتني مين افضل واحد فيهم على الSIADH⁉️

لأول مرة بقى مش هنقول Doxycycline، المرة دي بقى هنقول ***demeclocycline*** المرة دي بقى هنستخدمو ف علاج الSIADH، هوه ده افضل واحد ف علاج الSIADH.

هزودلك معلومة جات كده بالصدفة واحنا بنشرح،
الdemeclocycline ينفع لعلاج المرض اللي اسمو SIADH بس في عيله جديدة لعلاج المرض ده افضل منه اسمها ***vaptans*** ادوية العيلة دي بتروح تقفل الV2 receptor بتاع الADH، متخصصه لعلاج المرض اللي اسمو SIADH.

يعني المرض اللي اسمو SIADH ده ينفع فيه demeclocycline والأفضل منه لو اديت من عيلة الvaptans.



🟩adverse effects:

زي ما جينا ف الuses وتكلمنا على uses مميزة قولتلك متنسهاش، برضو ف الadverse effects هكلمك على adverse effects مميزة ومتنسهاش برضو.

1️⃣GIT upset:

يعني اضطرابات في الجهاز الهضمي هتعمل:

✅epigastric pain & distress

عيلة الtetracycline بتكون very irritant للstomach هتقولي الله!! طيب ما هوه اي دواء ممكن يعمل GIT upset آه اي دواء ممكن يعملها بس مع الtetracycline بتكون مميزة وتعملها زيادة شويه لدرجة اني هقولك ان مريض الpeptic ulcer مياخدش tetracycline لأن هوه معدتو مش مستحملاك.

✅superinfection:

ايه الsuperinfection دي⁉️

انا قولتلك في الاول خالص ف الpharmacokinetic مش انا لسا قايلك يا راجل يا طيب ان الtetracycline بتمتص جزئياً، جزء بيمتص وجزء بينزل زي ما هوه ويحصل enterohepatic

intestineاللي نزل لل remaining partأهو ال ،circulation
هيموتها ،intestineاللي ف ال flora هيروح يموت البكتيريا
كلها⁉️

لأ طبعاً، هيسيب جزء منها زي حاجة اسمها ***clostridium*** ***difficile*** وزي الcandida وزي الpseudomonus والحاجات الresistance اللي انا استثنيتها من الspectrum، مش هيجيبها الtetracycline ولا هيأثر عليها، النتيجة ايه⁉️

النتيجة ان جزء الtetracycline اللي فشل ف الامتصاص هيموت البكتيريا كلها ويسيبلك الحاجات اللي بتضرك دي...

- clostridium difficile
- candida
- pseudomonus

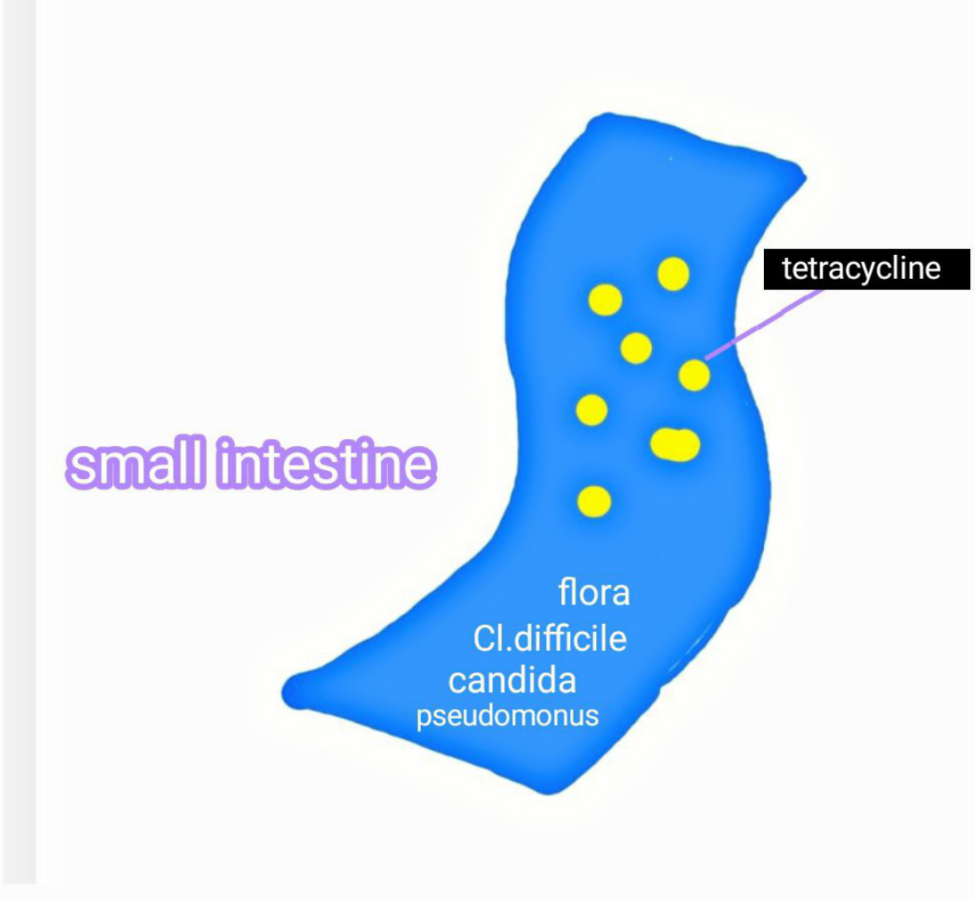
دول بقى بيعملوا حفلة، الحفلة عبارة عن ايه⁉️

لأن الملعب فضي بقى ل دول ف العيان يجيلو diarrhea و abdominal pain و abdominal cramp لدرجة انه ممكن يدخل المستشفى فيها وندیلو fluids وتبقى مشكلة كبيرة.

طيب ليه سميناها superinfection ليه ما سميناها Cl.difficile colitis⁉️

لأن الcl.difficle مش هيه اللي عامله الحفلة لوحدها، انما عملتها مع الcandida albicans (الcandida دي yeast) والpseudomonus ولو في بكتيريا اخرى كمان resistant بتعمل معاهم الحفلة.

ف الحفلة دي مش حاصله بالCl.difficle لوحدها دي حاصله بmix من مجموعة organisms فما ينفعش نقول عليها Cl.difficile colitis infection انما نقول superinfection يعني infection انتهازيه حصلت نتيجة انك موت ألبكتيريا flora الطيبة وسبتلنا الأشرار دول.



2️⃣teeth & bones:

انا من شويه قولتلك ف الpharmacokinetic ان الtetracycline بتحب تروح تمسك ف ألcalcium، فلو ان طفل

تحت سن 8 سنين يعني اسنانو الpermenant لسا بتتكون وخد tetracycline او ست كانت pregnant خدت tetracycline.

النتيجة ان الtetracycline دي هتروح تعمل yellow stain of teeth تلاقي الاسنان كده صفراء وعرضه للtooth cares بعدين، لأن الtetracycline دي عملت chelation مع ألcalcium ودخلت ف تركيب السنّه، ف السنه طلعت صفراء بالشكل اللي انته شايفو كده (لاحظ الصورة اسفل البوست).

وتعمل dental enamel hypoplasia الناس بتوع طب الأسنان عارفين الكلام ده احسن مننا، اللي هيه المينا بتاع السنه مش متكونه كويس فالأسنان دي هتبقى عرضه للتسوس بعد كده، والbone كمان لو طفل تحت سن 8 سنوات خد الادوية دي عظمو مش هيتكون كويس.

ونفس القصة طبقها برضو على وحده pregnant او lactating، برضو الtetracycline تدخل في تركيب العظم فتلاقي العظم مسوس والدكتور يقعد يسأل الأم يا ست خدتي حاجة وانتي حامل؟ تقولوا آه كنت ماشيه على دواء اسمو tetracycline دكتور طيب ابن حلال كتبهولي وقالي ده حلو اوي...

آه حلو اوي بس بيعمل مشكلة ف الbone والطفل ده هيتولد بمشاكل في الأسنان وهيتولد عندو abnormal bone formation نتيجة ان الtetracycline بتحب تعمل complex مع ألcalcium.

3️⃣Liver:

اللي يحصل ف الliver حاجتين:

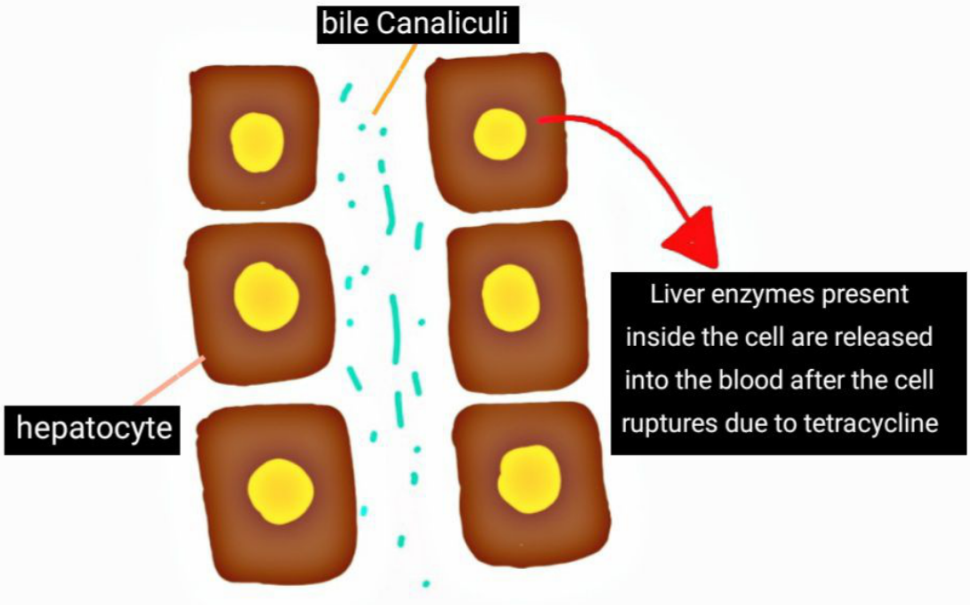
اما بتشوف خلايا الLiver تحت الmicroscope مصفوفه صف كده (لاحظ الرسم اسفل البوست) بيسموها hepatic plate، الplate يعني صف، وفي صف جنبو كده كمان، وآدي الnucleus بتاع خلايا الكبد، ودايماً موجود space بين الصف ده والصف اللي على الناحية التانية، ليه الspace ده⁉️

الخلايا دي هتصنع العصارة الصفراء بتاعة المرارة، والعصاره هتمشي ف الspace دي، الspace دي اسمها bile Canaliculi، العصارة بتاعة المرارة تبقى ماشيه كده في الspace دي الى ان تتجمع في الgallbladder، بص بقى احياناً الدواء بيروح يعمل مشاكل في الliver بطريقتين مختلفين:

✅liver cell failure (LCF):

الطريقة الاولى: ان الدواء بيروح للhepatocyte نفسها يكسرها ويعملها toxicity، النتيجة ان الخلايا بتاعة الliver تتفرقع وتتكسر، ولما تتكسر الانزيمات اللي متحوشه جواها دي تخرج على الدم، ايه الانزيمات دي⁉️

الtransaminases اللي همه الSGOT والSGPT، فتلاقي المريض اللي ياخد دواء معين بيكسر خلايا الliver الانزيمات علت، تجي تقيس الانزيمات بتاعة الكبد تقولو يااااه ده الكبد عندك متدمر، اذا حصل كده ف الدواء ده عمل ***Liver cell injury*** او ***direct hepatotoxicity***.



✅cholestatic jaundice:

ال tetracycline هنا بسيب خلايا الكبد زي ما هيه ما تتكسرش ولا حاجة بس تورم، تورم يعني حجمها يزيد، لما حصل swelling وكبر حجم الخلايا ايه اللي حصل⁉️

اللي حصل ان ال canaliculi اللي ماشيه فيها العصارة الصفراء هتتقفل، ولما هتتقفل العصارة الصفراء مش هتعرف تمشي فيها، وخلايا ال liver كلما تصنع bile كلما تصنع عصارة وتجي ترميها في ال canaliculi تلاقيها مقفولة، فتقوم ال bile راجعة لل liver.

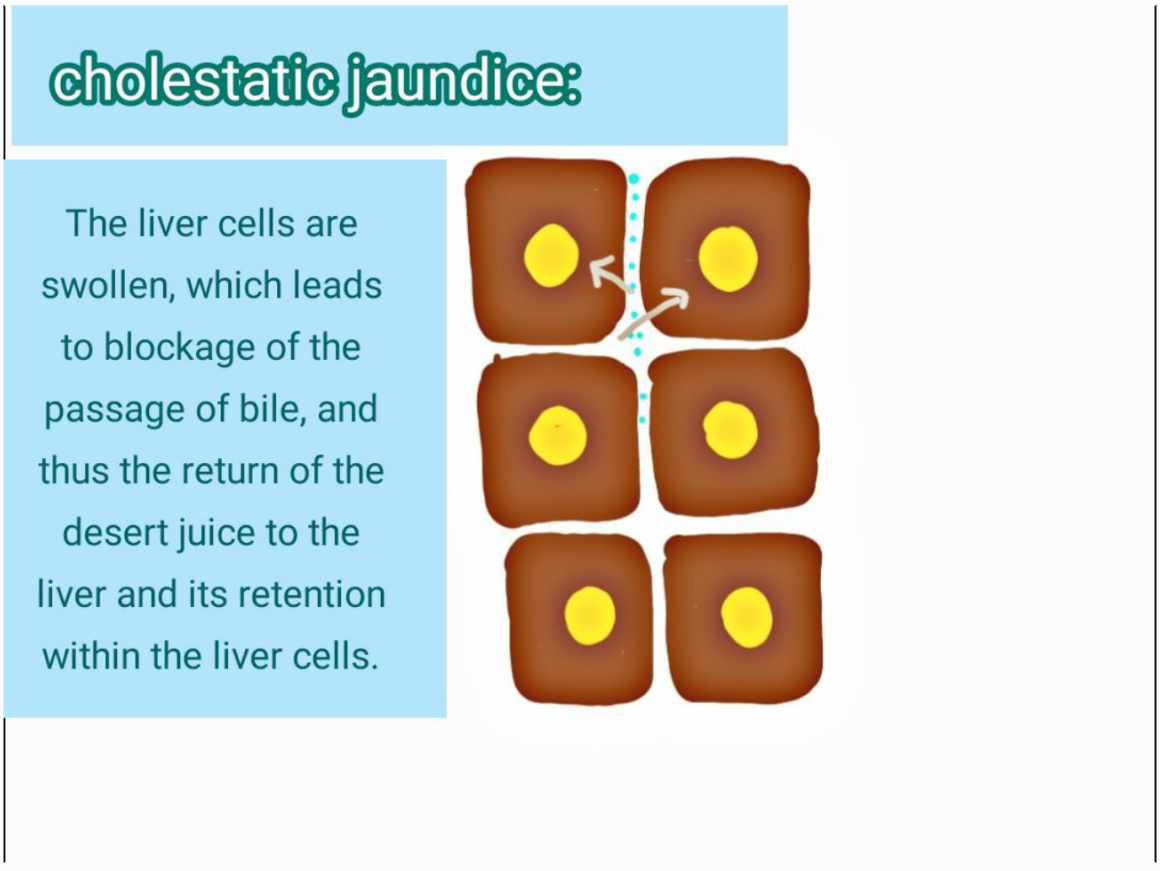
ولما ال bile تتحبس ف ال liver مع مرور الوقت هيحصل تليف ف الكبد نسميه cholestatic hepatitis او cholestatic jaundice علامتها ايه بقى⁉️

المرة دي لما الخلايا تورم وتحبس ال bile كده علامتها ان في انزيم هيعلا اسمو alkaline phosphatase (AlkP)، يبقى انته عندك مشكلتين ف ال liver وعرفت بيحصلو ازاي، اذا شفت ان في عيان خد دواء والدواء بوظلو الكبد بص على انزيمات الكبد، لو لقيت ال SGOT & SGPT عاليين معناها عندو LCF، لو لقيت ال AlkP عالي معناها عندو Cholestatic jaundice.

⬆️⬆️SGOT & SGPT👉 LCF

⬆️⬆️AlkP 👉cholestatic jaun.

خصوصاً لو كانت الست حامل وخدت tetracycline بالإضافة الى انها هتضر الجنين وهيه هتضرر جداً.



4️⃣kidney:

الkidney برضو يحصل فيها حاجتين:

✅nephrogenic diabetes insipidus (NDI):

انا لسا من شويه حالاً قايلك ان الtetracycline بالصدفة اكتشفنا انها تروح تقفل الeffect بتاع الADH اللي هوه v2 receptor واحنا استغليناها ف علاج المرض اللي اسمو SIADH، انما لو انا معنديش SIADH انا انسان طبيعي وخدت tetracycline وراحت

قفلت الV2 receptor معنى كده ان الADH مش هيشتغل، معناها اني هفقد ميه طول النهار وهبقى طول النهار قاعد ف الحمام.

الحكاية دي بيسموها ***nephrogenic DI*** معناها ان الكلى فيها مشكلة بنخليها ما تستجيبش للADH، مين اللي عمل المشكلة⁉️ ال tetracycline.

✅fankoni syndrome:

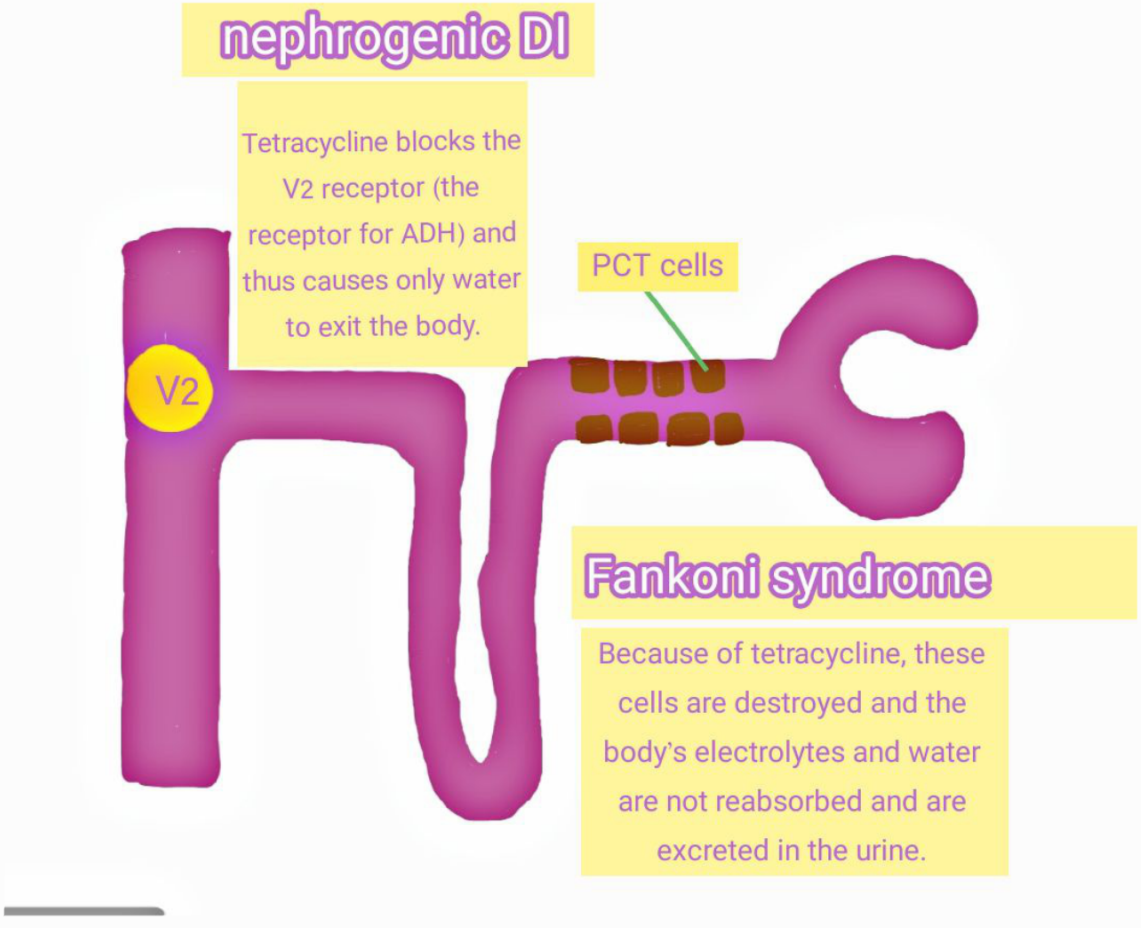
الfankoni syndrome بتحصل على مستوى ال proximal convuluted tubule، تلاقي مع الوقت الtetracycline عملت toxicity هنا (PCT) زي ما عملت toxicity في الliver تروح المرة دي تبوظ الخلايا بتاعة الPCT، طيب ولما تبوظها ايه اللي يحصل⁉️

الخلايا دي مسؤولة عن امتصاص 90% من الtubular fluid يعني الميه اللي نازله والحاجات اللي دايبه فيها الخلايا دي مسؤولة عنها ترجعلك 90%، يعني انا الurine عندي وعندك لتر ونص ف اليوم ليه⁉️ لأن الخلايا دي امتصت كميات كبيرة جداً وسابتلك اللتر ونص دول.

اما الخلايا دي (PCT) تتدمر ويحصلها toxicity النتيجة ان الsolutes كلها مش هيحصلها reabsorption والعيان حصلو polyuria عمال ينزل urine كتير بس مش زي ال nephrogenic

بينزل ميه بس nephrogenic DI، الDI.

انما ده بينزل الميه والحاجات الذايبه فيها اللي هيه زي الaminoacid والsodium والglucose لأن الخلايا دي انتهت خلاص باظت، دي اسمها fankoni syndrome تشبه كما لو كنت بتتكلم عن renal failure، وبتحصل اكتر مع الtetracycline منتهية الصلاحية.



5️⃣photosensitivity:

حضرتك لو خدت tetracycline احياناً ومشيت في الشمس هيحصلك sunburn زي الست اللي في الصورة دي، الست دي خدت tetracycline ومشيت كده مشوارين في الشمس، ف الشمس حرقت لها جلدها، طيب هل ده بيحصل للناس كلها⁉️

لأ، ده بيحصل بس للناس اللي عندهم حساسية من ال tetracycline، يعني بعض الناس بيتأثرو وبعضهم لأ.

نهاية المحاضرة الثامنة✅🤝..

Fluoroquinolones❤️ (Lecture: 10)

النهارده بقى هنبتدي ف class III اللي هيه الأدوية اللي شغاله على ال bacterial nucleic acid اللي هيه الDNA & RNA، العيلة بتاعة Fluroquinolones، قبل ما نبتدي ف الfluroquinolones يا شباب عايزك تذاكرها كويس لأنها من الحاجات المهمة جداً.

ولو انته بتسأل مثلاً انك ف آخر السنة ومزنوق ومعنديش وقت اذاكر كل الchemotherapy تنصحني اذاكر ايه⁉️ ف هقولك همه اربع families من ألantibiotics مينفعش تدخل الإمتحان من غير ما تكون مذاكرهم كويس، الي همه:

⛔Penicillin
⛔Cephalosporins
⛔Macrolides
⛔fluroquinolones

خلينا اولاً نتعرف على افراد العيلة واسمائهم وناخد لمحة كده عن تاريخ التطور الزمني بتاعهم لأن مهم جداً نعرف همه تطوروا من بعض ازاي عشان ده هيخدمنا نفهم حاجات كتير من اللي جايه.

الfluroquinolones عيلة كبيرة انا اخترتلك منها خمسة، والخمسة دول انا اخترتهم لشهرتهم، بتيجي سيرتهم كتير وهمه ماشيين كده متطورين يعني واحد جاي من التاني من التالت وهكذا.

افراد العيلة همه:

✅Norfloxacin
✅ciprofloxacin
✅levofloxacin
✅moxifloxacin
✅gemifloxacin

الخمسة دول كلهم الأب الأصلي بتاعتهم هوه الnalidixic acid، بداية اكتشاف الnalidixic acid ده كانت 1962، لما اكتشفوا الnalidixic acid جو يجربوه as antibacterial لقوه فعال اوي بس على الgram negative ما بيجيبش gram positive.

وفي مشكلة اكبر غير كونه ما بيجيب غير الgram negative، المشكلة الأكبر ايه بقى⁉️

انك لما كنت تدي الnalidixic acid ده تبلع القرص بعد دقايق ما تلاقيهوش ف البلازما، ما تلاقيش الدواء ف جسمك، الدواء بينزل على طول ف الurine بhigh concentration، فكانت دي مشكلة كبيرة لأن احنا عايزين دواء هنعالج فيه infection ف الtissue، مهو كده يبقى نافع فعلاج الUTI آه كويس انا موافقك وهجيبلك سيرتو لما نشرح الUTI.

انما انا بقى لو عندي pulmonary infection او عندي

بعد دقايق urineمش هينفعني لأنه بينزل ف ال meningitis
ف urineمعدودة، تلاقي كل الكمية اللي بلعتها نزلت ف ال
nalidixicالمشكلتين دول واجهوا العلماء في بداية اكتشاف ال
acid كونه:

✅ما بيجيبش غير الgram negative بس.

✅ما بيبقاش ف البلازما مدة كافية وينزل على طول ف الurine.

ف الشركة اللي اكتشفت جابت الجماعة الكيميائيين بتوع
الmedicinal chemistry قالتلهم احنا عايزين نحل المشكلتين
دول، حلولنا اولاً مشكلة ان الnalidixic acid بعد ما ابلعو بينزل
في الurine وما بيستناش، ف عايزين نحل المشكلة دي الأول.

المشكلة التانية عايزين نحل مشكلة الspectrum كونه ما بيجيب
غير الgram negative عايزينو كمان يجيب الgram positive
والحاجات الأخرى، الجماعة بتوع الmedicinal chemistry
عارفين كويس شغلتهم وجابوا الnalidixic acid واضافوا له
حاجة بسيطة جداً همه حافظينها ف علم الكيمياء اسمها الFlor.

انته عارف كده ان في عيلة اسمها عيلة الhalogens، اللي هيه
الCl,F,I,Br وانا بشرح في الفيديو اللي فات (محاضرة
chloramphenicol) قولتلك اما الكلور بيدخل على اي organic
molecule بيغير ف الproprties بتاعتو، الكلام ده بقى مش بس
هينطبق على الكلور انما على كل عيلة الhalogens.

ف همه الجماعة بتوع الmedicinal chemistry جابوا الnalidixic acid وقالوا هنجرب نضيف اليه الFlor atom ده وهنشوف هل الflor ده هيغير ف الproprties؟ لما جابوا الnalidixic acid وحطوله flor atom وجو يجربوه لقوه فعلاً بيقعد ف البلازما 3 ساعات، يعني بعد 3 ساعات يسيبني وينزل ف الurine.

طبعاً ده افضل وتطور كويس لأن الnalidixic acid مكانش يقعد دقايق ف البلازما انما ده بيقعد 3 ساعات، أهو بقى يا شباب الnalidixic acid اللي حطولو flor ده هوه الدواء الأولاني اللي اسمو ***Norfloxacin***، يبقى الNorfloxacin هوه ال nalidixic acid مضاف اليه الflor atom.

جو برضو قالوا الكلام ده مش نافع لأننا ما زلنا برضو نجيب الgram negative بس، الNorfloxacin ده برضو لا زال شغال على الgram negative بس، وحكاية ال3 ساعات دي مش فعالة اوي، لأن انا لو عايز اعالج infection مش هلحق اعالجها خلال 3 ساعات لأنه بيسيبني وينزل ف الurine بعد ال3 ساعات.

ف برضو حلولنا المشكلة دي يجماعة ي بتاع medicinal chemistry، ف برضو عدلولنا ف الstructure وعملوا اللي بعده على طول اللي هوه ال ***ciprofloxacin***، يعني ده (ciprofloxacin) تطوير للNorfloxacin، الciprofloxacin هوه Norfloxacin لكن مطور بحيث انه يقعد فجسمك فترة

أطول، بيقعد فجسمك قد ايه⁉️

بيقعد 8hr، ثمان ساعات دي تبقى فترة كويسه لأننا نقدر نعالج بيه systemic infection يعني ابلع القرص بيروح للtissue عندي ويقعد فجسمي 8 ساعات ويبتدي بعد كده ينزل ف الurine، لكن ما زال برضو فيه المشكلة التانية ان هوه ما زال ما بيجيب غير الgram negative او شغلات قليله جداً من الgram positive.

قالوا لا بقى احنا عايزين نطور موضوع الspectrum عايزين نجيب الgram positive والكائنات الأخرى، فعملوا الLevofloxacin اللي هوه تطوير من الciprofloxacin، الlevofloxacin بدأ يجيب الgram negative وبدأ يجيب الgram positive وكمان زود عليهم ال atypical microorganisms (CALM MY Leg) يعني بدأ يمتد طيفه.

طيب الduration اخبارها ايه⁉️

الduration كمان طولت اكتر ما بقتش 8 ساعات، بقت 12 ساعة وممكن يقعد ف الجسم اكتر من ال12 ساعة دي، كده حلينا مشكلة الspectrum ومشكلة الduration دي.

جو بقى بعد الlevofloxacin وطوروا حاجات افضل اللي هوه الmoxifloxacin والأحدث منهم كلهم الgemifloxacin، طيب عملوا دول ليه⁉️ عشان كانت عندنا مشكلة تانيه انه لحد كده كانت حكاية الanaerobic ما بتيجي...

يعني الlevofloxacin كان بيجيب gram negative &positive و atypical آه لكنه مكانش يقدر على الanaerobic لأن انا قولتلك ان الanaerobic بكتيريا رخمه وبتغلس معانا ف العلاج، فعملنا بقى الاتنين الجداد دول (Moxifloxacin+gemifloxacin) عشان نجيب:

⛔gram negative
⛔gram positive
⛔atypical microorganisms
⛔anaerobic bacteria

من هنا قالوا العلماء يبقى كده احنا لما بنيجي نتكلم على الfluroquinolones عشان يبقى الكلام مرتب يبقى ما ينفعش نتكلم عليهم كعيلة كده لا، لازم نقسمهم أجيال او generations عشان كل جيل يتميز بخصائص معينة، ف جرى العرف على تسمية الnalidixic acid بأن هوه ال 1st generation يبقى ده هوه الجيل الأول.

وهذا الnalidixic acid ما بيستخدمش ف الطب كتير، اللهم الا في بعض حالات الUTI، انما ما بيستخدمش ف علاج systemic infection، يأتي بعده ال(Norfloxacin+ciprofloxacin) مع بعض كده يبقوا جيل تاني او 2nd generation لأن همه صفاتهم قريبة من بعضها في كونهم شغالين على ال gram negative bacteria.

ثم الlevofloxacin بدأ يجيب الgram positive & negative والatypical فإختلفت صفاتو فإحنا هنسميه بقى 3rd generation، يبقى ده الجيل التالت، طيب واللي بدأو يجيبو الanaerobic bacteria ودي صفه جديدة انضافت كمان فبقى نفصل ال(moxifloxacin+gemifloxacin) ونخليهم الجيل الرابع.

✅1st gen: nalidixic acid
✅2nd gen: Norfloxacin+ciprofloxacin
✅3rd gen: Levofloxacin
✅4th gen: moxifloxacin+gemifloxacin

طيب اكتر واحد يجي بيهم في الأسئلة مين⁉️ احنا بنشوف ان اكتر واحد يجي ف الأسئلة هوه ciprofloxacin يعني اكتر الMCQ اللي بتشوفو هتلاقي الممتحن مستخدم ciprofloxacin، فيبقى على الأقل تبقى حافظهولي الciprofloxacin ده.

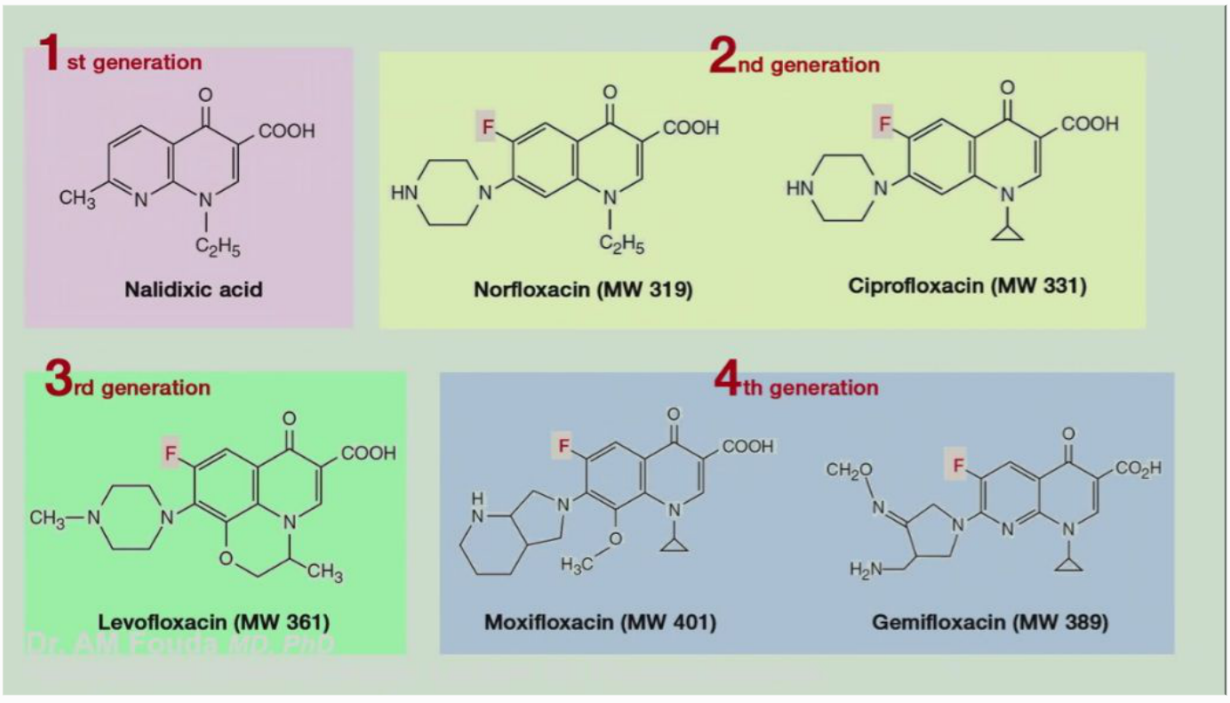
🟩Structure:

عايزك تبص معايا على الصورة اللي هيه فيها الstructure بتاع الخمس ادوية دول، أهو الnalidixic acid على ألشمال ده الأب بتاعهم كلهم وما كانش فيه flouride زي ما انته شايف، الباقي كلهم هتلاقي انا عاملك باللون الأحمر الF atom ده بقى اللي خلا الnalidixic acid له قيمه ويقعد ف الجسم فترات طويلة.

اللي متضللين بالأصفر اللي همه
ال(Norfloxacin+ciprofloxacin) دول الجيل التاني، يأتي بعده اللي بالأخضر ده اللي هوه الجيل التالت (Levofloxacin) اللي بدأ يجيب الgram positive والatypical bacteria، ثم الجيل ألرابع والأحدث على الإطلاق اللي هوه
ال(moxifloxacin+gemifloxacin) اللي بدأ يجيب الanaerobic كمان.

الحلقتين دول اللي شايفهم في الnalidixic acid اسمهم bicyclic core structure، الbicyclic يعني حلقتين، لما دخل عليهم الF غير من صفاتهم تماماً، الM.wt بتاعهم زي ما انته شايف كلهم عند ال300 وحاجة، الM.wt بتاعهم مناسب جداً للabsorption مفيش مشكلة والBBB كمان ما عنديش مشكلة.

وكمان لاحظ ان مفيهمش OH يعني مفيش مجموعات OH اللي كانت بتخلي الmolecule يكون Water-soluble يبقى ما عنديش العقبتين، الM.wt صغير ومناسب ومفيش OH يبقى ما تكلمنيش في الabsorption ولا الBBB، بالطبع ال absorption 100% والBBB هيعدو هيروحو كل الtissue اللي ممكن تتخيلها.



🟩pharmacokinetics:

1️⃣absorption:

ادیني اديتك لمحة ف الكيمياء ان انا ما عنديش اي مشكلة ف الabsorption خالص.

⛔*food*:

لكن انا عندي مشكلة هنا فموضوع الfood، المشكلة دي جايه منين يا شباب⁉️

بيقولوا ان عيلة الfluroquinolones دول، العيلة دي بتعمل chelation مع الحاجات الdivalent & trivalent cations اللي هيه ألمعادن زي ألcalcium مثلاً والiron زي الAlminium زي

ال magnesium وال zinc وكل ما هو metals و di or trivalent ال fluroquinolones بتعمل معاه chelation.

على طول انا عارف بقى انك هتفتكر العيله اللي اسمها tetracycline اللي كانت بتعمل نفس المشكلة دي، بس انا هفرقلك دلوقتي ما بين عيلة ال tetracycline وال fluroquniolones.

✅ال fluroquinolones بتعمل chelation مع ال metals زي ال tetracycline بس بدرجة قليلة يا شباب مش زي ال tetracycline، ال fluroquinolones مش بنفس الشراهه بتاعة ال tetracycline.

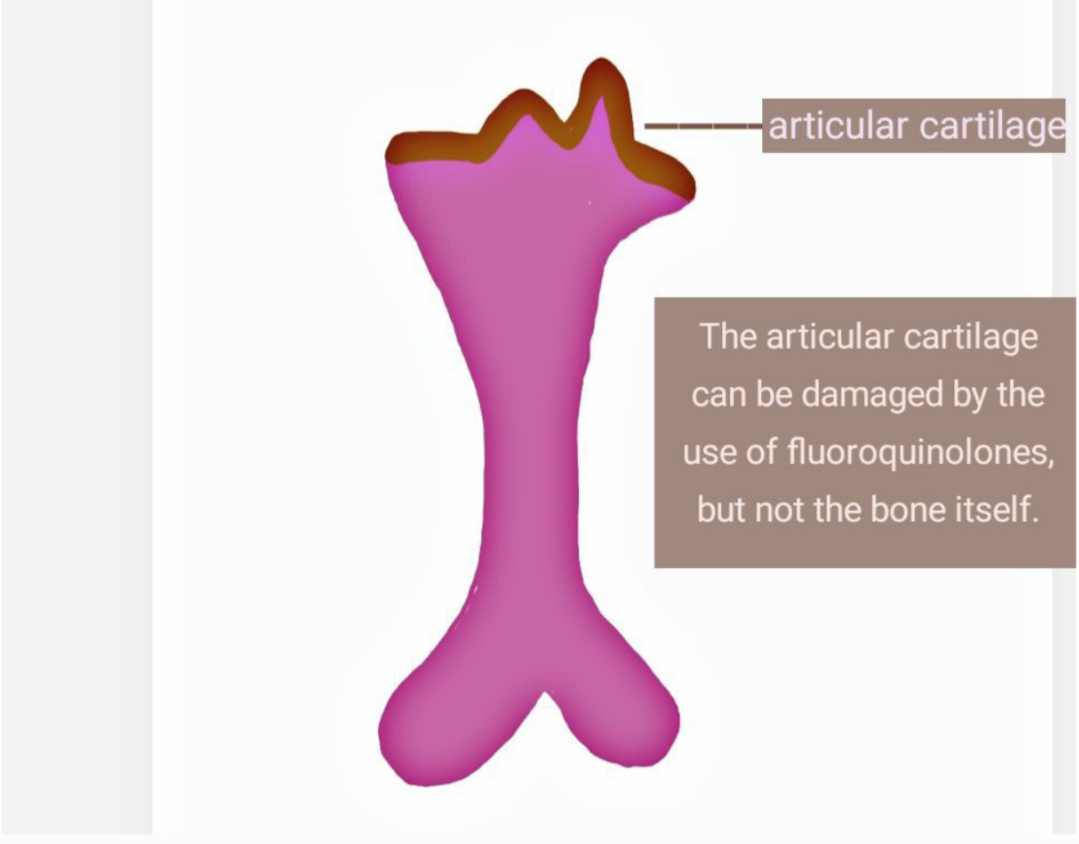
✅ال tetracycline كانت شرهه جداً انها تعمل chemical complex لدرجة انها كانت بتروح لل bone وال teeth زي ما انته شفت قبل كده وكانت تعمل yellow staining وبتعمل مشاكل كتير لأنها كانت شرهه جداً انها تعمل chemical complex.

كل الحكاية بس هنبه عليك لما تيجي تبلع الحبايه متشربش وراها لبن او متاكلش وراها زبادي لأن دول هيبقى فيهم calcium، او لو مثلاً كان العيان بياخد iron لل anemia اللي عندو فنقولو والله من فضلك ما تبلعش حباية المضاد الحيوي اللي هيه ال fluroquinolones مع القرص اللي فيه iron لأن الإتنين هيعملوا chelation.

او مثلاً لو كان عندو peptic ulcer وبياخد antacids، يبقى دي

الملاحظات بتاعتنا نقول للعيان متاخدش ده مع ده انما انته هتسألني هل هيروحوا للbone ويعملوا مشكلة ف الbone زي ما كانت الtetracycline بتعمل مشاكل ف الbone⁉️ الإجابة لأ مش هيعملوا مشاكل ف الbone ولا حاجة.

انما ممكن يعملوا مشاكل في الarticular cartilage، يعني لو دي bone (لاحظ الرسم اسفل البوست) الcartilage اللي هنا ده ممكن العيلة دي تعمل فيه مشكلة هوه بس لكن مش ف الbone نفسه، ف برضو كأني اغششك حاجة ممكن تحصل ف ال side effects، لكن مش هيروحوا يعملوا chelation مع ألcalcium اللي ف الbone & teeth لأ.



2️⃣distribution:

⛔***BBB***:

انا برضو هعمل تلات علامات صح✅✅✅ لأن الM.wt
مساعدني انه يعدي BBB، هتسألني السؤال اللي بعده يدكتور همه
بيعدوا بsufficient concentration⁉️

الإجابة yes بيعدوا ب sufficient concentration capable of
treating CNS infection يبقى لو انا عندي meningitis او اي
infection ف الbrain ف همه ينفعوا تماماً مفيش اي مشكلة
فيهم خالص.

⛔body fluids:

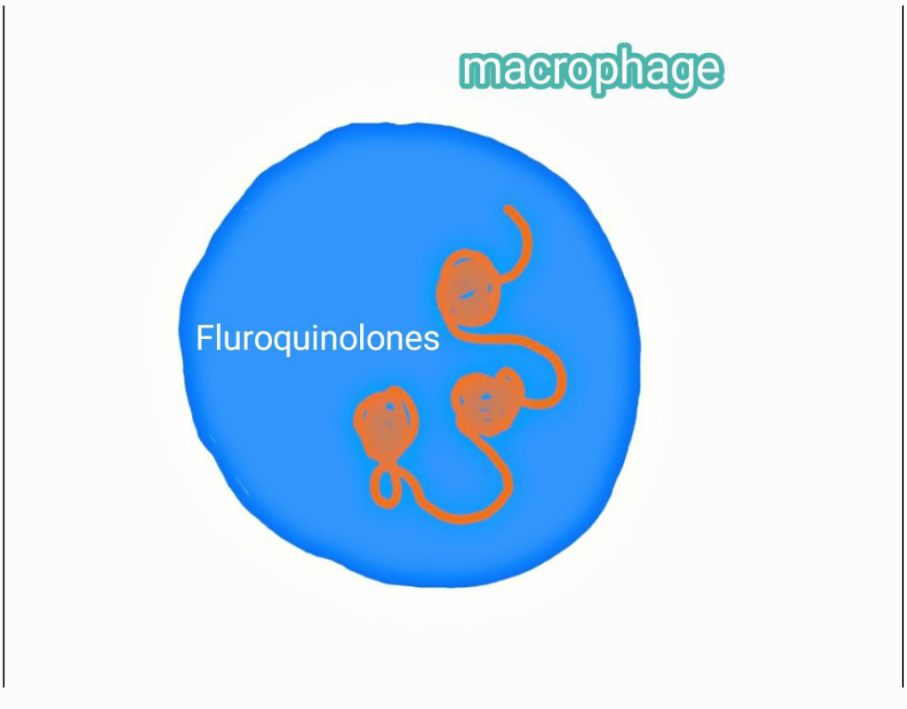
همه بيروحوا لكل الbody fluids يعني بين قوسين اقدر اقولك
excellent يعني مش بس بيروحوا لا ده همه excellent بيروحوا
اكتر من معظم ألantibiotics اللي شفتها قبل كده.

بيروحوا للprostatic fluids ودي من الحاجات الرخمه جداً لأن
الprostate فيها barrier مش بسهولة الدواء يوصلها انما دول
يوصلوا، بيروحوا كمان للpleural fluid، اي fluid فجسمك
هيروحولوا وهيروحوا للtissue كلها.

هضيفلك معلومة كمان جايز جداً انه جبنا سيرتها مع عيلة الMacrolides هقولهالك مع العيلة دي، انه مش بس بيروحوا للbody fluids لأ، ده كمان بيتخزنوا جوا الneutrophils يعني بيستخدموا الneutrophils كما لو كانت تكسي(فاكر المعلومة دي انا قولتهالك مع عيلة الMacrolides).

ارجع كده للmacrolides قولتلك ان عيلة الMacrolides اللي هوه الAzithromycin والclarithromycin والعيلة دي كانت بتروح تتحوش جوا الneutrophils ويستخدموا الneutrophils كما لو كانت carrier كما لو كانت تكسي توصلهم لمكان الinfection.

ف برضو نفس القصة هنا ف عيلة الfluroquinolones برضو بيتخزنوا جوا الneutrophils ويروحوا لمكان الinfection.



fluoroquinolones family uses neutrophils as a means of infection

هنا بقى انا عايز بالمرة طالما الكلام جاب بعضو عايز انبهك لحاجة مهمة جايز مش مكانها اوي انما احنا تكعبلنا فيها، عايزك تفرق ما بين كلمة Half-life & duration of action لأن ممكن حد يلعب بيك الكوره ف الموضوع ده، ودايماً حتى انته تتلخبط ساعات، انا هرجع اشرحلك الكلام اللي قلتو في مجموعة الفيديوهات بتاعة الgeneral pharmacology.

✅***Half-life & DOA:***

الhalf-life يا شباب المقصود بيها زمن وجود الدواء ف الplasma، مثلاً انا اجيبلك الciprofloxacin واقولك انه يقعد ف الplasma تلات ساعات، يبقى اما ابلع القرص يفضل ف دمي ل 3hr.

طيب انا اسألك هوه بعد ال تلات ساعات راح فين⁉️

هل بعد 3 ساعات سابني ونزل ف الurine زي ما عمل الNorfloxacin⁉️

هيروح يتخزن ف الneutrophils ويقعد فيها لمدة 8hr، يبقى ده اسمو ***duration of effect*** لأنه ساب الplasma وما خرجش من جسمي، ده ساب الplasma وراح للneutrophil راح لمكان تاني جوا جسمي برضو.

من هنا بقى هقولك ان الحاجات دي (3rd+4th generation) انا بدي حبايه وحده يومياً لأنهم بيقعدوا في الneutrophils ل 24hr (500mg/day) هتقولي الله!! ما هوه كان يجب يتاخدو تلات ساعات⁉️

اقولك آه انته كده بتتكلم على الhalf-life، انا الhalf-life متلزمنيش ولا هتكلم عنها خالص، انا اللي يلزمني كلمة DOA، هل المضاد الحيوي خرج من جسمي وله لا⁉️ لا ما خرجش من جسمي، ما زال في الجسم وما زال شغال يبقى دي اسمها DOA.

ساعات بيطلقوا عليها الحكاية دي post-antibiotic effect هتسمعوا عنها كتير اوي، الpost-antibiotic effect معناها ان ألantibiotic ساب الدم وراح قعد ف مكان الinfection، يعني حضرتك تاخد عينة من الblood ما تلاقيش ألantibiotic تلاقيه اختفى بعد 3 او 4 ساعات، هوه في الحقيقة راح قعد في الtissue او الneutrophils فترة اطول (24hr) فيبقى ده اسمو post-antibiotic effect.

⛔placenta & breastfeeding:

آه بيعدوا الplacenta وبينزلوا ف الbreastmilk، وهل ده هيضر الجنين⁉️

آه yes في ضرر، فمن فضلك ما تكتبش عيلة الfluroquinolones لست pregnant ولا ست lactating ليه

بقى⁉️

لأن احنا دلوقتي هنقولك في الadverse effects ان همه زي ما بيعملوا chelation للcalcium كده همه ايوا مش هيعملوا مشكلة ف الbone ولا في الteeth ولكن هناك خطورة على الcartilage اللي هيه الغضاريف بتاعة المفاصل، يبقى ممنوع تكتب fluroquinolones لوحده pregnant او lactating.

3️⃣metabolism:

النهارده في الmetabolism انا معنديش ملاحظات هقولك في الliver واسكت خلاص انتهينا.

4️⃣excretion:

كل عيلة الfluroquinolones بتنزل renal يعني ال excretion mainly renal بنسبة مثلاً 90% بينزلوا عن طريق الkidney، طيب ينزلوا عن طريق الkidney بشكل metabolite وله unchanged⁉️

همه بينزلوا renal & unchanged يبقى انته على طول هتقولي ان همه هايلين جداً ف علاج الUTI لأن كون الدواء بينزل ب high concentration ف الurine والدواء بينزل زي ما هوه كده بدون ما يتكسر يبقى هايل جداً فعلاج الUTI.

بس احنا هنستثني من القاعدة دي واحد فقط ما بينزلش عن طريق الurine ولا يصلح استخدامو لعلاج الUTI، ولو في ممتحن دايس على قلبو قطر بقى وناوي يضيع منك درجة اقسملك انه هيضيعها ف الحته دي، لأنه هيجي يقولك مين من دول مينفعش اعالج بيه UTI؟!

قولوا ال***moxifloxacin***، الmoxifloxacin الوحيد اللي ما بينزلش ف الurine بsufficient concentration بيخرج من الجسم non-renal route، بيفكرنا بدواء من عيلة الtetracycline كان اسمو Doxycycline، وانا برضو يومها قولتلك ان الDoxycycline الوحيد اللي ما بينزلش عن طريق الurine بينزل non-renal route فيبقى تاخد بالك من الexceptions دي.

🟩mechanism of action:

العيلة دي بتعمل inhibition لمجموعة انزيمات هكلمك عنها دلوقتي بإختصار كده اسمها ***topoisomerase***، يا شباب احنا عندنا اربع انواع من الtopoisomerase:

⛔topoisomerase I
⛔topoisomerase II
⛔topoisomerase III
⛔topoisomerase IV

ال topoisomerase II في البكتيريا بيبقى اسمو ***gyrase*** ***enzyme*** انما في خلايا الإنسان عندي وعندك مسموش grase اسمو topoisomerase، عموماً ال topoisomerase دي موجودة في جميع خلايا الكائنات الحية.

ال topoisomerase I كانت بداية اكتشافو 1970 كانوا اول مرة بيعرفوا ان في انزيمات اسمها topoisomerase وكانوا فاكرينو واحد بس مع الوقت تم اكتشاف II و III و IV من ال topoisomerase.

انا كفارماكولوجي يكفيني جداً انك تقولي ان عيلة ال fluroquinolones بتعمل inhibition لنوعين من ال topoisomerase:

✅topoisomerase II
✅topoisomerase IV

افرض ان واحد pushing you ويقولك ال topoisomerase دول ايه وظيفتهم يعني⁉️

بيعمل ايه في ال DNA⁉️

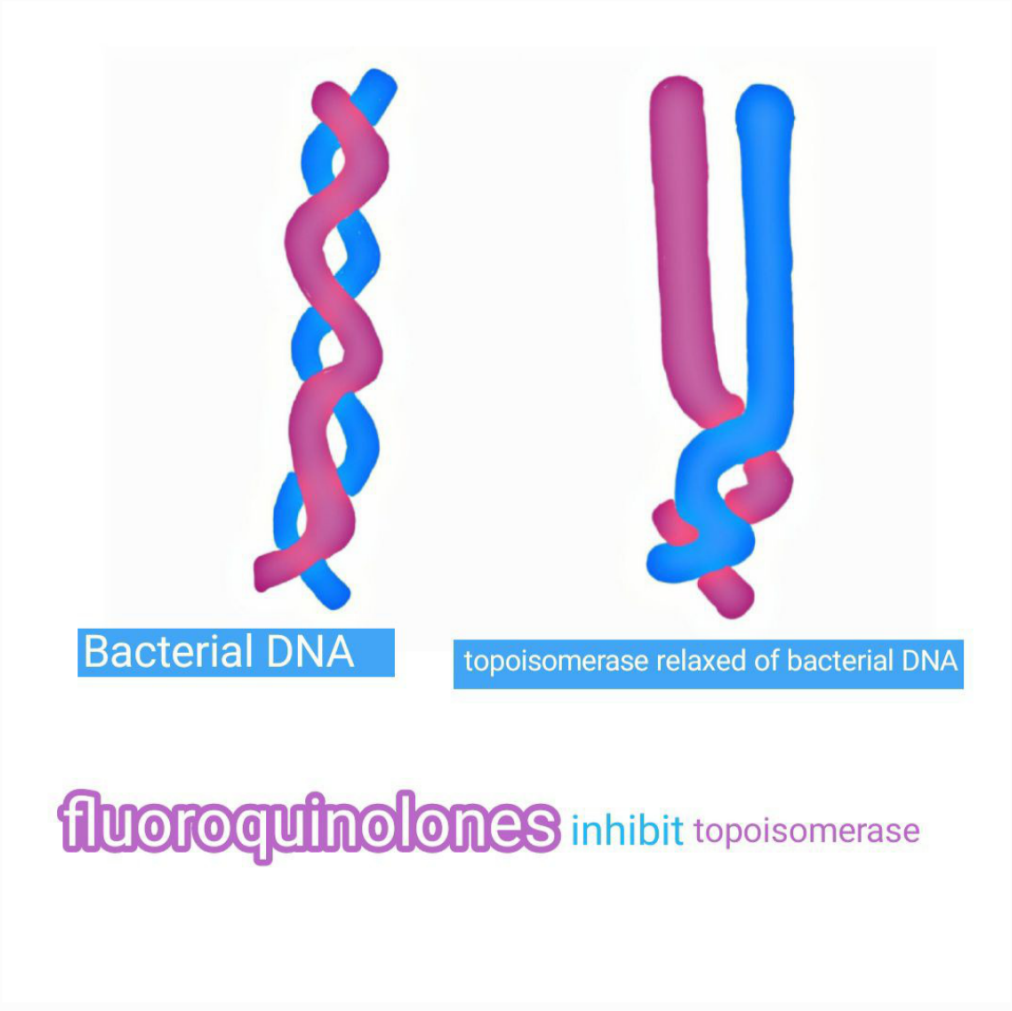
انتوا عارفين يا شباب ان ال DNA احنا بنرسمو double-helix، منعرفش نصنع RNA من ال DNA ده لأنه ملفوف على بعضو كده

لازم حضرتك تفك الشريطين من بعضهم كده وبعدين يرجعوا يلتفوا، انما الجزئية اللي عايز اصنع منها RNA هتبقى مفتوحة كده.

الكلام على الصبورة سهل اوي، انته لو تخيلت ان عندك خيط مبروم على بعضو يعني متضفر على بعضو كده وتجرب انك تاخد الخيط كده وتفرقوا من بعضو هتلاقيه يتكعبل بعد شويه، الDNA ما يتفكش بسهولة وممكن يتقطع، ف عندي انزيمات بتعمل relaxation للDNA ومتخليهوش يتكعبل على بعضو اللي هيه عيلة الtopoisomerase.

لو عطلت واحد بس من الtopoisomerase الDNA ما هيبقاش relaxed، تيجي البكتيريا تفرق الطرفين عشان تصنع RNA متعرفش لأنه هيتكلكع، ف يبقى الtopoisomerase مهم جداً عشان الrelaxation of DNA عشان عملية الtranscription.

لما تيجي حضرتك وتعطل اتنين منهم (topoisomerase II+IV) يبقى انته هتحكم على البكتيريا بالإعدام لأ البكتيريا مستحيل هتعرف تصنع DNA خالص ولا هتعرف تعيش، ف عيلة الfluroquinolones توصف بأنها bactericidal طبعاً لأنها شغاله على الخزنه الكبيرة نفسها على الDNA نفسو وعامله inhibition للtopoisomerase II + IV.



لو عايز تزودلي معلومة من عندك يبقى كتر الف خيرك لو قلتها، ان اما بعطل topoisomerase II اللي هوه الgyrase ده بيحصل اكتر في الgram negative، يعني عيلة الfluroquinolones بتعطل topoisomerase II فين⁉️ اكتر في ال gram negative، وتيجي على الgram positive يبقى هيه بتعطل topoisomerase IV.

✅topoisomerase II👉🏻 gram -Ve
✅topoisomerase IV👉🏻 gram +Ve

السؤال اللي بعدو اللي ممكن انته تسألهولي، هل ممكن بقى انا الDNA اللي عندي يتأثر⁉️ يعني انا بما ان خلايا الكائنات الحية

كلها فيها topoisomerase هل ممكن بقى عيلة ال fluroquinolones تشبك ف ال topoisomerase عندي برضو وتعمل inhibition لل RNA⁉️

آه ممكن، دي اجابة صادمة طبعاً، بس عشان تعمل عندي انا في خلايا جسمي inhibition لل topoisomerase احنا محتاجين concentration مئات الأضعاف لل concentration اللي انا بموت بيها البكتيريا، يبقى كده خلاص خلصت القصة.

يبقى انا بستخدم ال fluroquinolones ب concentrations بسيطة جداً هتموت البكتيريا، عشان انا اؤثر على ال enzymes اللي عندي انا محتاج concentration مئات الأضعاف، يعني ما تخافش انه يؤثر على ال topoisomerase اللي عندنا.

🟩spectrum:

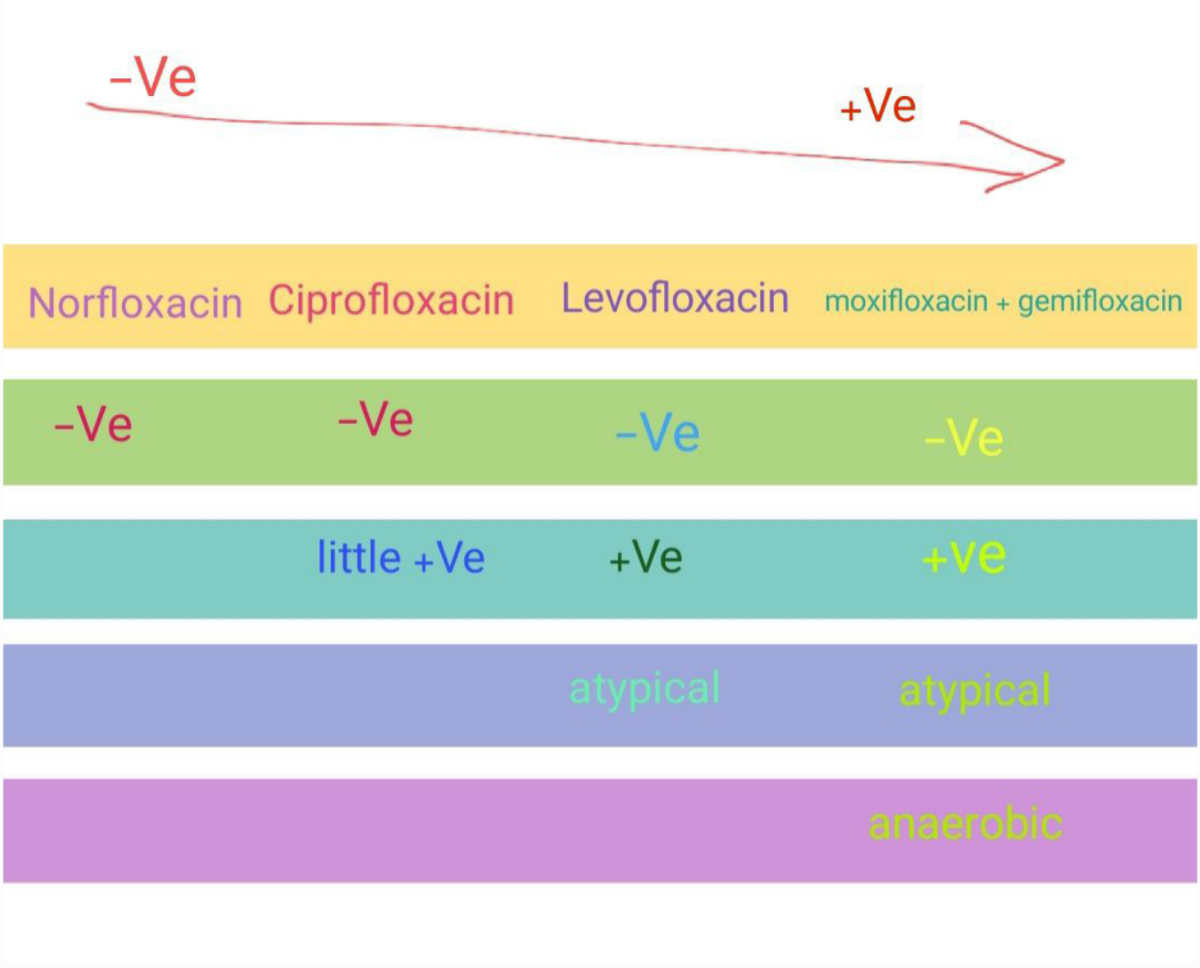
هنحتفظ بنفس ترتيب الأدوية يا شباب ونكتب الخمسة زي ما هُمه (لاحظ ترتيب الأدوية واطيافها في الصورة اسفل البوست)
ال spectrum ماشي كده يا شباب (من اليسار الى اليمين) السهم ده ماشي من negative bacteria الى positive bacteria، يبقى ال Norfloxacin اكتر على ال gram negative، كل ما تمشي ناحية اليمين هتجيب ال positive شويه.

يبقى ال levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin شغلتهم اكتر على ال gram positive، ال Norfloxacin

والciprofloxacin الطيف بتاعتهم اكتر على ال gram negative، آدا اول معلومة تاخد بالك منها.

تحط كده خط عند الlevofloxacin لأن ده بدأ يجيب ال atypical كمان اللي هيه calm my leg، دول (Norfloxacin+ciprofloxacin) مكانوش يجيبوا ال atypical دول بيجيبوا negative وخلاص، انما من اول الlevofloxacin بدانا نجيب الpositive & negative و atypical.

تجي كمان من اول الجيل الرابع تضيفلي كلمة الanaerobic، يبقى الجيل الرابع بدأ يجيب positive & negative و atypical و anaerobic، ده كده الspectrum بتاع عيلة الfluroquinolones.



قبل ما اسيب الجزئية دي عايز اقولك انه مع الوقت بقى عيلة الfluroquinolones ممكن البكتيريا تكتسب منها resistance بس مش بسهولة، يعني مش بسهولة الأدوية التانية بتاعة الproteins، يعني مثلاً الtetracycline والchloramphenicol البكتيريا خدت منهم مناعة بسهولة جداً لأنها بس بتعمل modification للribosome.

انما عشان تعمل mutation في الgyrase enzyme والtopoisomerases محتاجة وقت شويه بس بتحصل، يعني مع الوقت بتحصل كلمة ***point mutation*** يعني طفرة في البكتيريا ف موضوع الgyrase والtopoisomerase تخلي البكتيريا تقاوم الfluroquinolones.

لحسن الحظ ان العيلة دي ما زالت قاسية جداً على البكتيريا، مش كتير خدو منها resistance لا زالت شغالة كويس.

🟩therapeutic uses:

1️⃣urinary tract infections (UTI):

العيلة دي رائعة جداً في الUTI خصوصاً الNorfloxacin+ciprofloxacin) هتقولي ليه⁉️ هقولك عشان سببين:

✅بعد ما تبلع القرص سواء من ده (Norfloxacin) او من ده

high بيقعد ف دمك 3 ساعات وبينزل ب (ciprofloxacin) يعني، unchanged وكانوا بينزلوا urine ف ال concentration الدواء زي ما قولتلك ما بينزلش متكسر، ف رائعين جداً.

✅ال UTI بتحصل دايماً ب gram negative bacteria في 90% من الأحوال واكتر من 90% كمان ان البكتيريا اللي بتعمل UTI بتبقى gram negative ودول (Norfloxacin+ciprofloxacin) اساتذة على ال gram negative bacteria.

2️⃣Respiratory tract infections (RTI):

لأن اما بيحصلي infection في ال lung ال pneumonia مثلاً او ال bronchitis انته بتبقى عايز دواء متحمل على ال neutrophils يعني ده مهم جداً اما يحصلي infection في ال lung...

احسن دواء تديهولي هوه الدواء اللي بيركب ال neutrophils ويستخدمها زي التكسي (عيلة ال Macrolides + عيلة ال fluroquinolones) لدرجة ان ال levofloxacin وال moxifloxacin وال gemifloxacin اللي همه الجيل التالت والرابع بيسموهم respiratory quinolones.

وكمان لأن غالبية ال RTI بتعملها ال gram positive bacteria، وممكن تعملها كمان ال atypical زي ال legionella اللي كانت بتيجي من التكييفات، طيب دي حاجات atypical، طيب مين كان

يجيب الatypical⁉️ الجيل التالت والرابع، يبقى همه سموهم respiratory quinolones لهذا السبب.

3️⃣osteomyelitis:

دي من الحاجات من المهمة جداً لأن عيلة الquinolone بتروح للbone بكميات كويسه يعني حاجة vascular ومش بسهولة ان دواء بيروح للbone انما عيلة الquinolone ب sufficient concentration تعالج الosteomylitis.

4️⃣meningitis:

الmeningitis طبعاً قولاً واحداً بتتعالج بالpenicillin لكن مهو في ناس عندهم حساسية للpenicillin، هتقولي Cephalosporins، مش هينفع برضو لأن اللي عندو حساسية للpenicillin عندو كمان حساسية للcephalosporin.

طيب لو في حساسية للpenicillin & Cephalosporins على طول ندي الfluroquinolones مهي بتعدي الBBB وتقدر تعالج meningitis.

Choices for meningitis:

✅1st choice: penicillin
✅2nd choice: Cephalosporins
✅3rd choice: fluroquinolones

5️⃣atypical bacteria:

يعني مثلاً انا عندي pneumonia او mycoplasma او Legionella او chlamydia كل ده هيتعالج بال fluoroquinolones، ال atypical هتقولي كان نمرة واحد فيها هوه ال Macrolides هقولك برافو...

لكن افرض ان في سبب يمنع استخدام ال Macrolides، ايه خط الدفاع التاني اللي عندك⁉️ عيلة ال fluroquinolones، ده البديل بتاعك.

Choices for atypical bacteria:

✅1st choice: Macrolides
✅2nd choice: fluroquinolones

🟩adverse effects:

1️⃣musculoskeletal:

عيلة الfluroquinolones بتعمل حاجات هيكلية، طبعاً انته اول مرة تسمع دي ولازم تبقى عينك زي الصقر كده وانته بتذاكر ولازم تعرف ان كل antibiotic او كل عيلة ان مكانتش مميزة ف الuses فهيه بالتأكيد هتكون مميزة في الadverse effects.

يعني لما بقولك grey-baby syndrome قولتلك ف المرة اللي فاتت انك مش هتسمع عن الgrey-baby syndrome ف حياتك كلها الا مع الchloramphenicol، النهارده بقى هنسمع عن حاجات جديدة اول مرة نشوفها.

عيلة الfluroquinolones زي ما قولتلك بما ان فيها flouride وبتحب تعمل chelation مع ألcalcium فبتعملنا مشكلة ف الcartilage بس مش الcartilage بتاعتي ولا بتاعتك لأ، الgrowing cartilage بتاع الطفل الصغير اللي لسا بتتكون.

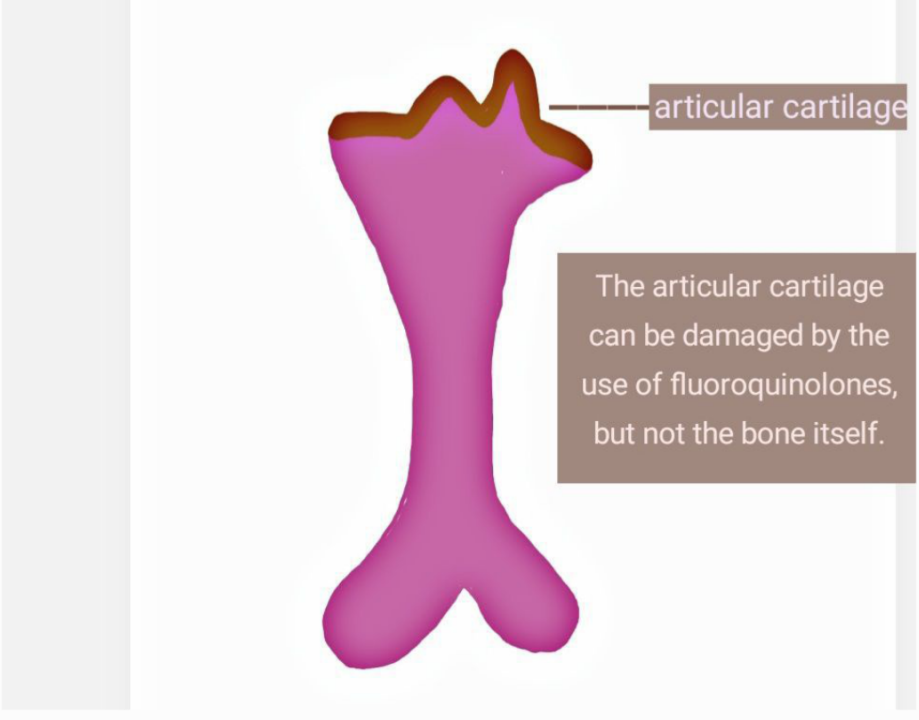
⛔***arthropathy***:

بتعمل حاجة اسمها arthropathy (الarthro يعني مفصل، arthropathy يعني ضرر حصل ف الarticular cartilage) تيجي على الbone أهو آدا الbone وآدا الcartilage (لاحظ

الرسم اسفل البوست).

تلاقي حصل فيه erosion، الerosion يعني الcartilage يكون متاكل، الحكاية دي يا شباب اول ما لاحظوها لاحظوها في الanimals، يجو على الفيران الصغيرة ويدوها quinolones يلاحظو ان الفار ما بيعرفش يمشي وبيتجنب يمشي على بعض الحاجات الlimbing وبيعرج.

اما خدو samples لقوا ان الcartilage فيه erosion ومتبهدل، طيب هل دي حصلت ف البني آدمين⁉️ لحد دلوقتي ما شفنهاش بس احنا مش هنستنى لما نشوفها، بما انه شفناها حصلت ف الanimals خلاص، ده اللي خلانا نقولك ما تديش الquinolone لا لوحده pregnant ولا لطفل صغير.



Arthropathy by fluroquinolones

⛔***rupture of tendo Achilles:***

الtendon achilles اللي هوه الوتر بتاع ال gastric nemius muscle، الوتر ده متعرفش ليه لو استخدمت fluroquinolones لفترة طويلة ممكن الوتر ده يفرقع زي ما انته شايف كده ف الصورة (لاحظ الصورة اسفل البوست).

واحنا مش عارفين الfluroquinolones بتروح تفرقع الوتر ليه!! اشمعنى الtendo achilles!! طبعاً هوه اي وتر ممكن يعني اي tendon بتاع muscle ممكن يحصلو ***tendenopathy***، فتلاقي حصل tendinitis.

ولو الشخص مشي على رجلو وهوه ما حاسبش ممكن الtendon تفرقع ودي علاجها في منتهى الرخامة بقى، عايزه surgery، تروح لدكتور عظم ويجبس رجلك وممكن تتجبس فيها 6 شهور على ما الtendon يرجع لطبيعتو تاني ده ان رجع.

مين اكتر واحد ثبت بقى انه بيعمل الtendon rupture ده⁉️ حضرة الciprofloxacin، لو جالك mcq يقولك which of the following quinolones مشهور انه بيعمل rupture في الtendo achilles هوه الciprofloxacin والسبب مجهول منعرفوش.

2️⃣CNS:

مشاكل على مستوى الcentral nervous system، عيلة الfluroquinolones لما ادوها لبعض الناس لقوها انها بتزود الseizures، تلاقي مثلاً مريض الصرع اما ياخد quinolones النوبه تجيلو، يعني هوه مثلاً النوبه تجيلو كل سنة مرة، لو خد quinolones هوه عرضه انه يدخل النوبه بعد ما ياخد القرص بتلات ساعات.

ليه بقى⁉️

فوجئنا ان العيلة دي عيلة الquinolone بتروح تقفل ال gaba receptors، ارجع للCNS كده واعرف ان الgaba ده اشهر inhibitory transmitter في الCNS، لما انته سيادتك بتيجي تقفلي الreceptor بتاع الgaba انته كأنك بتعملي excitation

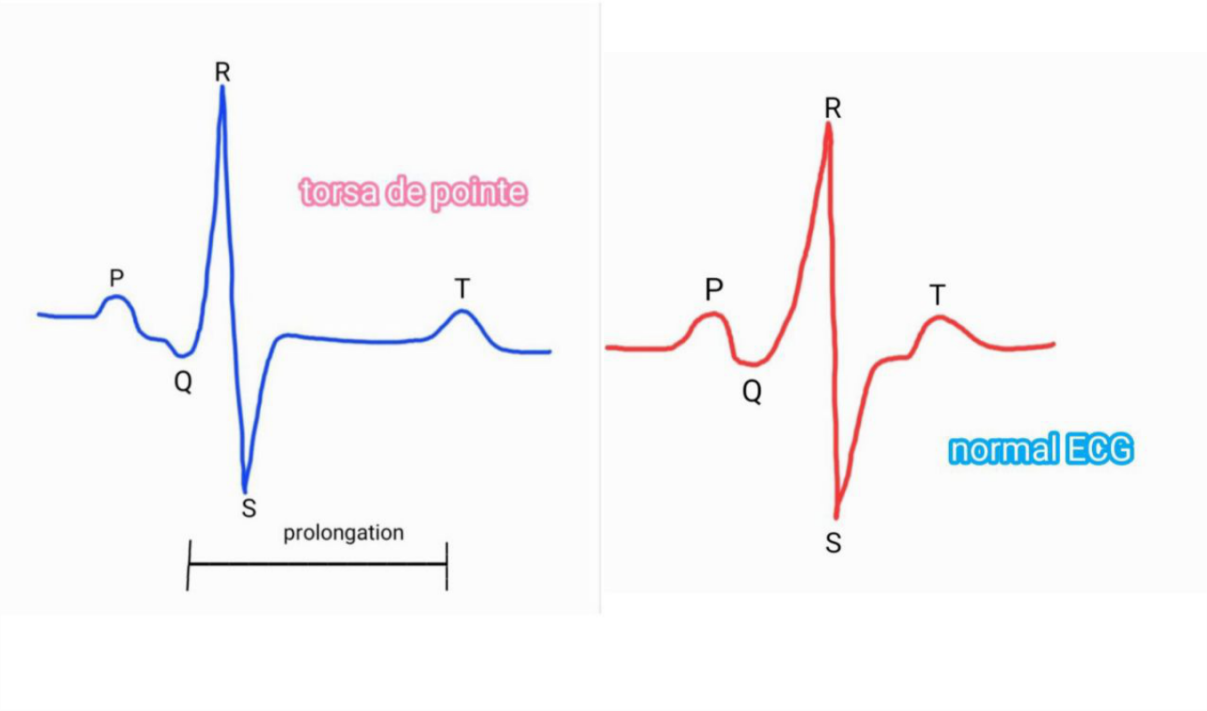
لأنك قفلت الحاجة اللي بتهديني.

فلو انا مريض صرع انا مش ناقصك لأن لو انا مريض epilepsy هبقى عايز بإستمرار ادوية تعملي relaxation عشان النوبه ما تجيليش، اول بقى ما ياخد fluoroquinolones تقوم قافلالي الGABA تقوم النوبه جايه لمريض الصرع على طول، بتحصل بنسبة 1% من الناس.

3️⃣CVS (⬆️QT interval):

فاكر الMacrolides لما كانت بتزود حاجة اسمها QT interval اللي شرحتهالك في الفيديو بتاع الMacrolides وقولتلك اما تسمع دواء بيزود الQT interval قولتلك انها هدخلني ف نوع خطير من الarrythmia وانا يومها رسمتلك الECG (لاحظ الرسم اسفل البوست).

قولتلك المسافة دي من الQ الى الT اسمها QT interval لها duration معينة طبيعية تبان في رسم القلب، في اي حال من الأحوال المسافة دي ما تزيدش عن 450mlsec لو زادت في خطورة بقى، الأدوية دي (fluroquinolones) زيها زي عيلة الMacrolides بتخليلنا الwave عامله (لاحظ التغيير في الwave في الرسم اسفل البوست) فنقول ان الأدوية دي زودت الQT interval، طيب هل ده خطر⁉️ جداً.. لأنه هيدخلني عن الarrythmia اللي قولتلك عنها مرة واتنين وعشرة اللي هيه ***torsa de pointe***.



Torsa de pointe by fluroquinolones drugs

4️⃣inhibiton of CYP450.

هتحس ان عيلة الquinolone في اوجه شبه بينها وبين عيلة الMacrolides..

⛔اول شبه كان في ان اتنينهم كانوا بيتخزنوا جوا الneutrophils ويركبوا التاكسي ويروحو مكان ال infection for long time وبالتالي اديهم مرة ف اليوم.

⛔العيلتين بيطولوا الQT interval.

⛔العيلتين بيجيبوا الatypical microorganism، هايلين ف

موضوع الcalm my leg.

لو حد سألك ايه وجه الشبه بين عيلة الfluroquinolones والtetracycline⁉️

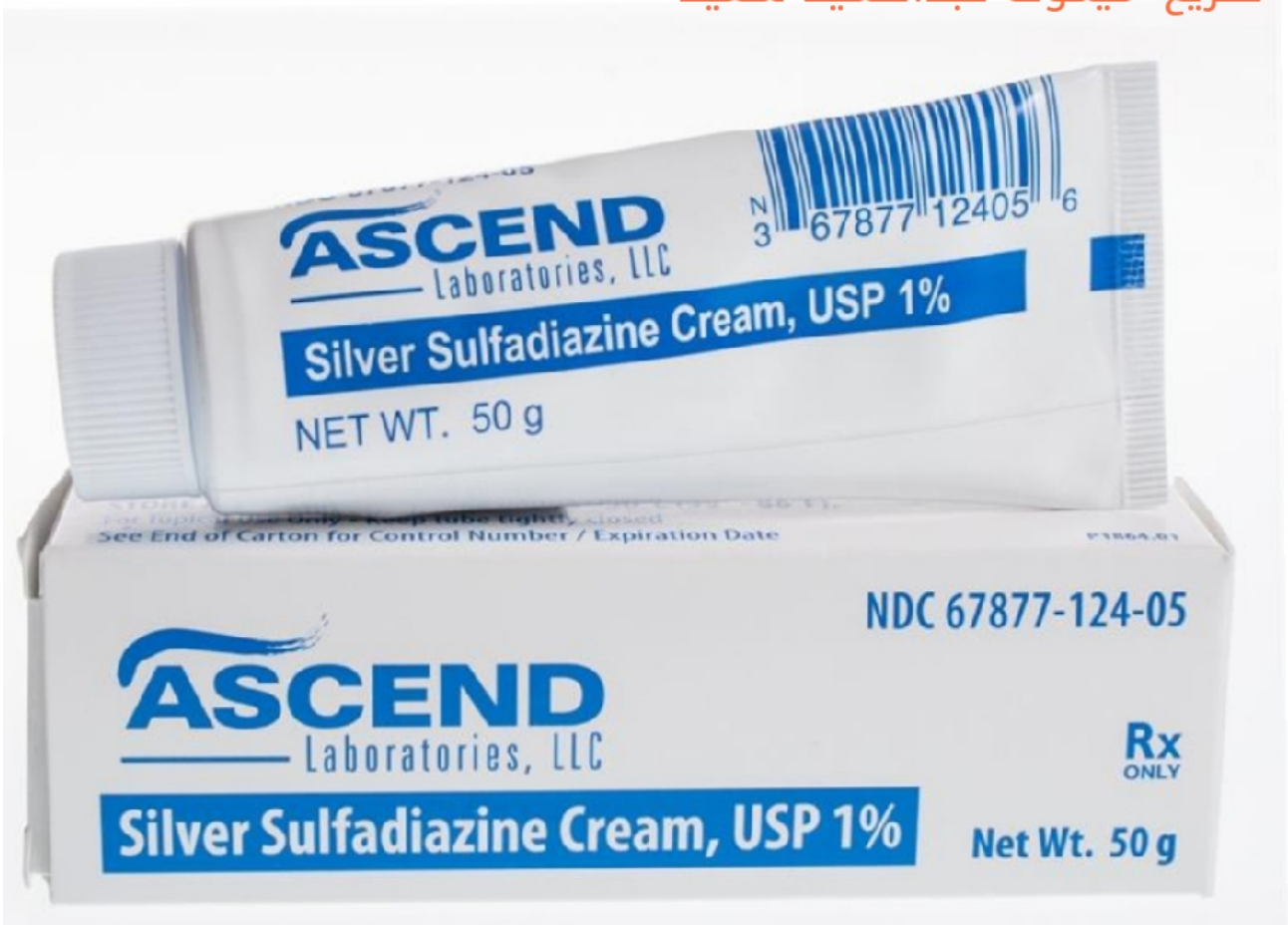
هي حاجة وحده حكاية انهم بيروحوا يعملوا chelation مع الmetals، ممنوع اني ابلعهم مع حاجة فيها calcium او antacids.

نهاية ألمحاضرة العاشرة✅🤝..

antimicrobial drugs

sulfonamide

د. عبدالمتعال فوده
تفريغ: ميمونة عبدالحميد سعيد



Antimicrobial drugs
Sulfonamide💙 (Lecture:11)

ان شاء الله يا شباب ف الفيديو ده هنتكلم عن عيلة الsulfonamide، هناخدها كنموذج للأدوية او الclass اللي بتشتغل على الbacterial cell metabolism، احنا كلمناك عن الأدوية اللي بتشتغل على الcell wall والprotein synthesis والمرة اللي فاتت كلمتك عن الquinolone اللي هيه بتشتغل على الDNA والRNA.

هناخد بقى العيلة المشهورة جداً في العالم، اللي هيه اشهر حاجة ف العالم كله، بتشتغل على الbacterial cell metabolism اللي هيه عيلة الsulfonamide، ان شاءالله مش هيكون الفيديو طويل، ده احنا معندناش معلومات كتير نوجع دماغك بيها المرة دي يعني.

🟦History:

عندنا بس معلومات بسيطة كده لأن الsulfonamide تعتبر من كلاسيكيات الpharmacology يعني حاجة كده زي أفلام الأبيض والأسود في السينما، الsulfonamide حاجة قديمة اكتشفت ف التلاتينات وكانت ايامها نصر علمي كبير، ف موجودة ف كل الكتب واحيان كتير بيسألوا فيها.

الsulfonamide يا شباب هديلك عنها مقدمة بسيطة خالص

هتفيدنا ف اننا نفهم العناوين اللي جايه دي، الsulfonamide كانت بداية اكتشافها في التلاتينات 1932-1940 يعني فترة ال تمان سنوات دول تقدر تعتبرها حضرتك الفترة الذهبية لإكتشاف الsulfonamide.

العلماء ايامها كانوا بيشوفوا مين اللي بيخترع حاجة شبيهه بالpenicillin او اعظم من الpenicillin لأن الpenicillin اكتشفوه عام 1928، بعدها ب أربع سنين اكتشفوا اول مركب للsulfonamide وبعدها توالت الإكتشافات واكتشفوا حاجات كتير اوي وعيلة جديدة سموها sulfonamide، على سنة 1940 كانوا وصلوا فوق ال5000 مركب كلهم اسمهم sulfonamide.

الألمان لما اكتشفوا الsulfonamide وجو يجربوها على البكتيريا ما كانش عاجبهم الspectrum، يعني كانوا كل ما يكتشفوا sulfonamide ويجربوه يكتشفوا ان الspectrum ما بيجيبش غير حاجات بسيطة جداً يعني شوية gram +ve شوية gram -ve ف عملوا ايه؟!!

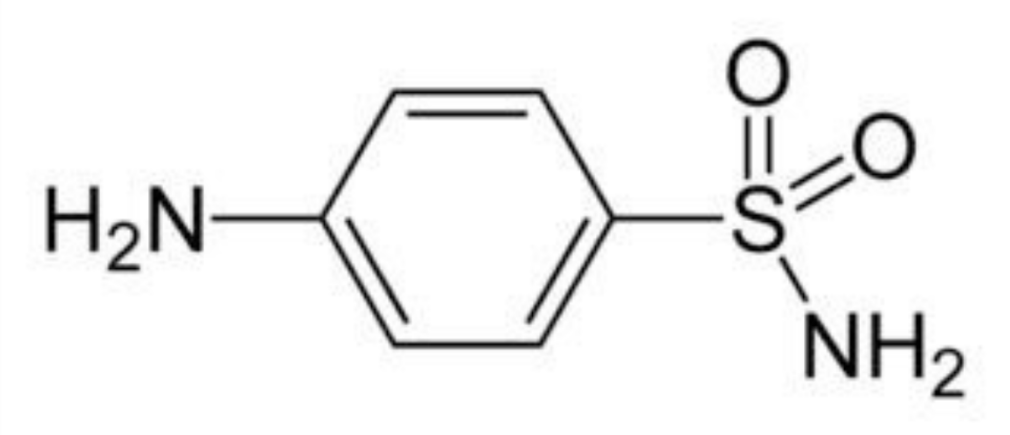
حاولوا يعملوا development ويطورو لقوا مفيش فايده برضو، ف الآخر اكتشفوا ان عيلة الsulfonamide كلها شبيهه ببعضها وهنشوف ليه، جات منين ألتسمية بقى⁉️ لو مذاكر كيمياء كويس حضرتك هتبقى عارف ان ده sulfur التكافؤ بتاعو سداسي يعني بيشبك ب ست اذرع.

ساعات بيمسك بoxygen من دراعين، المجموعة دي اللي انته

شايفها (لاحظ المجموعة في الصورة اسفل البوست) لو شفتها ف اي مركب ف الدنيا دي اسمها sulfone group، اذا هذه الsulfone group شبكت فNH2 (انته عارف ان دي الNH2 هيه amino group) يبقى التركيبة على بعضها اسمها sulfonamide.

الألمان لما في التلاتينات اكتشفوا مركبات كتير كانوا كل ما يعملوا characterization للmolecule يكتشفوا ان فيه الfunctional group دي اللي اسمها sulfonamide يقوموا يقولوا آه it is sulfonamide، ليه كانوا بيحاولوا يعملوا مركبات كتير⁉️

زي ما قولتلك الspectrum بتاع الsulfonamide دي spectrum ضعيف جداً، ف كل الsulfonamide اللي اكتشفوها الcompound 5000 اللي اكتشفوا في فترة ال8 سنين دول كلهم كانوا فيهم نفس التركيبة اللي حضرتك شايفها دي، آدا الsulfur اللي ماسك فOxygen وآدا الNH وآدي ال aromatic ring كلهم فيهم التركيبة دي، ف إذن كلهم sulfonamide.



العلماء بقى كان عندهم اعتقاد انك لو شبكت هنا اي side chain يحسن في الproprties of the molecule تحطلي functional group او radical او side chain هنا ونجرب فيطلع نفس الspectrum.

يجيبوا مثلاً Diazine group في الكيمياء فيسموا المركب sulfadiazine ويلاقوه نفس الspectrum، يقولوا بلاش diazine فيحطوا thiole group او حاجة تانية ونجرب فهنسميه sulfathiadine نفس الspectrum، طيب شيل دي ي عم وحط guanidine وجرب، طلع نفس الspectrum الله!!

اذاً همه وصلوا الى انهم جربوا تقريباً 5000 compound، همه عملوا 5000 مركب، ليه⁉️

كان عندهم اعتقاد ف الفترة دي انه كل ما يغير الside chain دي قد يحصل على spectrum زي الpenicillin او افضل من الpenicillin، النتيجة ان بعد 8 سنين شغل متواصل اكتشفوا ان كل عيلة الsulfonamide مشتركة ف الجزء ده (الصورة اسفل البوست) وكلهم لهم the same spectrum &mechanism.

عرفوا يومها ان همه كانوا واقعين ف خطأ كبير جداً لأن الشغل ده كله مكانش له لازمه، ليه⁉️

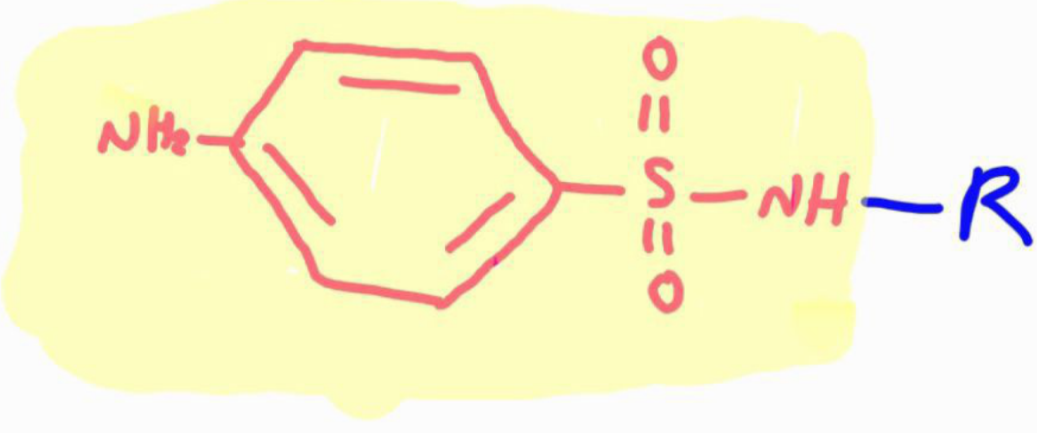
لأن الmolecule بيجيب نتيجة بالشغل على الجزء ده (لاحظ الجزء الملون اسفل البوست) بما ان هذا الجزء مشترك في كل

ال compound اللي اسمها sulfonamide يبقى انته كنت لازم تتوقع انه المركبات الي جبتها دي كلها ملهاش لازمه والجزء الملون ده هوه اللي رح يشتغل على البكتيريا.

طيب والجزء ده (side chain) ملوش اي قيمة⁉️

لأ له قيمة، الجزء اللي بيتغير ده (side chain) واللي بناء عليه بيتسمى مثلاً sulfathiazole الجزء ده له علاقة بال pharmacokinetics، ال pharmacokinetic يعني ايه⁉️

ممكن ال radical اللي انته حطيتها دي خلت ال molecule يكون soluble جايز لما تغيرو يبقى insoluble، اذاً المركبات الكتيره اللي عملوها دي كلها تختلف مع بعضها في ال pharmacokinetic وليس ال pharmacodynamic، ال pharmacodynamic ال MOA كله the same.



قبل ما اختم المقدمة دي عايز اقولك طالما انا هشتغل على ال bacterial metabolism (العيلة دي عيلة ال sulfonamide كلهم شغالين على ال bacterial cell metabolism) طالما قولت metabolism ف همه كلهم ***bacteriostatic*** لأن جريمه كبري انك تقول حاجة شغاله على ال metabolism وتقولي انها bactericidal.

منين bactericidal ‼️

انته لما تعمل inhibition لل metabolism بأي شكل البكتيريا هتنام بس انما مش هتموت، يبقى العيلة دي كلها ***bacteriostatic***، وبرضو خد بالك طالما انا قولتلك اني هكلمك عن عيلة بتشتغل على ال bacterial metabolism يبقى انا قاصد ال aerobic bacteria...

لأن انا قولتلك اكتر من مرة ان ال anaerobic bacteria ال metabolism بتاعها مختلف عن ال aerobic، يعني نظام تاني خالص ميكانزمات تانية، ف طالما عندي عيلة من الأدوية شغاله على ال metabolism بتاع البكتيريا ف غالباً هيه شغاله على ال aerobic bacteria مش هتجيب ال anaerobic.

🟦structure:

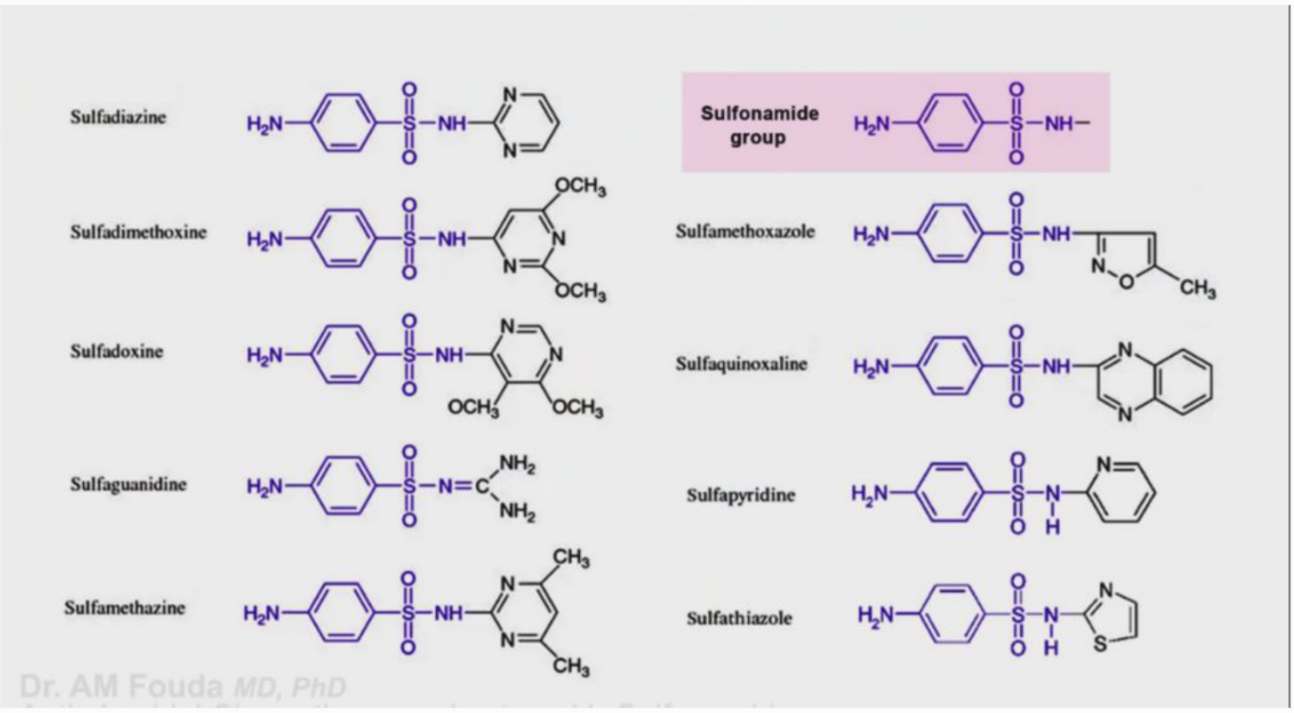
قدام حضرتك 9 وله 8 sulfonamide...
اتسمت كده ليه⁉️

بناء على ألشق المكتوب بالأسود اللي على اليمين لأن ألجزء الأزرق ألمرسوم على الشمال ده ثابت فيهم كلهم اللي هوه كان بيجيب الMechanism، الجزء اللي بالأزرق ده هوه ال active part of the molecule اللي هوه بيشتغل على البكتيريا.

كل دول يا شباب ليهم نفس الميكانزم ونفس الspectrum فما تغلطش قدام اي ممتحن، الفرق بس انه ممكن يبقى واحد اطول من التاني ف الhalf-life، واحد soluble وواحد لأ، واحد بيعدي BBB وواحد لأ، كلها pharmacokinetic وليس mechanism of action.

برضو بقولك وانبهك ان ولا واحد من دول عدنا بنستخدمو individual، يعني ابداً احنا ألنهارده ف 2021 ولا حتى قبل كده نستخدم الsulfonamide دي خالص single لأ، لازم نعمل combination.

يعني اي واحد من دول لازم تضيفوا مع دواء آخر يكون له ميكانزم تاني عشان تحصل على drug يبقى الى حد ما more powerful لأن الsulfonamide كده لوحدها تبقى البكتيريا بسهولة تاخد منها resistance، ف ولا واحد من الأدوية اللي قدام حضرتك ف الصورة بنستخدمو as single drug.



اديني اديتك فكرة بسرعة عن الكيمياء، ندخل بقى في الكلام اللي احنا متعودين عليه اللي هوه كلام الpharmacokinetics..

🟦pharmacokinetics of sulfonamide:

✅absorption:

طبعاً انا دلوقتي وريتك أمثلة للsulfonamide وكانوا 8 وله 9 وانا قولتلك مش بس دول، في مئات الأنواع بعضهم بيمتص كويس وبعضهم not-absorbed لأن انا قولتلك ان الخلاف فيما بينهم خلاف ف الpharmacokinetic، طبعاً بقى انا مش هحفظك ليسته من الأدوية واقولك دول absorbed ودول لأ، لأ ده كلام هيتعبك عالفاضي..

انما لو انته عايز تاخد مثال واحد فقط لدواء من الsulfonamide

بيحصلوا absorption كويس جداً، ف هوه حاجة اسمها sulfadiazine ده حاجة مشهورة اوي اعرف ان ده (sulfadiazine) أحد امثلة الsulfonamide اللي هيه good absorption ومعندناش مشكلة ف الfood خالص، يعني تاكل او متاكلش مع الدواء معندناش مشكلة، يعني معندناش ملاحظات فيها.

✅distribution:

▫️ BBB:

انا قولتلك في اكتر من مناسبة انه ما ينطبق على الabsorption ينطبق على الBBB، يعني انا قولتلك ان الsulfadiazine ده absorbed well من الGIT يبقى مؤكد هيعدي BBB، يبقى مؤكد اذا قولتلك في واحد تاني not absorbed من عائلة الsulfa يبقى مؤكد ما هيعديش BBB.

هتسألني انته وتقولي: هل حكاية الBBB دي مهمة بالنسبالنا⁉️

هوه انا دايماً بتكلم على الBBB يبقى انا اقصد اذا كنت هستخدمهم لعلاج CNS infection او لأ، دايماً كان كلامنا في اللي فات كلو كده، كنت دايماً اجيبلك سيرة الBBB عشان امهد للإستخدامات، ما اذا كنت اقدر استخدمو في meningitis او لأ، بص يا سيدي..

الsulfadiazine ده اللي بيعدي الBBB كان في التلاتينات

والاربعينات كان يعني في الفترة دي من الأدوية المهمة جداً اللي بيعالجوا فيها meningitis، كان هوه والpenicillin يعتبروا ثنائي رائع، كانوا من امثلة الcombination المشهورة (sulfadiazine+penicillin) ده ايمتا⁉️

في الأربعينات والخمسينات، النهارده معدناش نستخدم الsulfa خالص ف علاج الmeningitis، احنا بنستخدم ف علاج الmeningitis الcephalosporin الحديثة اللي هوه 3rd generation & 4th وبنستخدم الpenicillin اللي هيه الحاجات الsemisynthetic الحاجات الحديثة.

معدناش نستخدم الsulfa خالص ف علاج الmeningitis، لكن تبقى عارف ان في history كده انه كان الsulfadiazine تحديداً دوناً عن كل مركبات الsulfa كان بيستخدم ف علاج الmeningitis مع الpenicillin كانوا ثنائي رائع جداً، دلوقتي احنا بنستخدم الsulfa فعلاً في بعض الأمراض اللي ليها علاقة بالCNS..

يعني النهارده في 2021 احنا ما زلنا بنستخدم الsulfonamide في بعض حالات الCNS infection بس مش ال bacterial meningitis لأ، اذا حصل مثلاً CNS infection ب toxoplasma لأن احياناً الtoxoplasma اللي هيه الprotozoa دي احياناً بتروح للbrain وتعملنا مشاكل ف الbrain، وجد ان الsulfonamide لها effect كويس على الtoxoplasma..

ف ممكن تستخدم الsulfonamide اللي بتعدي BBB تعالج بيها CNS infection اذا كانت toxoplasma او اذا كانت بحاجة تانية غير الtoxoplasma يعني مثلاً الmalaria من النوع الرابع اللي بتحصل ب ***plasmodium falsiparum*** هذا النوع من الmalaria برضو بيروح للbrain وبيعملنا مشاكل..

وجد ان الsulfonamide برضو كويس جداً على الplasmodium falsiparum اللي بيعمل malaria ده، يبقى اذن احنا بنجيب سيرة الBBB النهارده عشان اقولك ان الsulfonamide ممكن تستخدمها في علاج CNS infection ان حصلت ب toxoplasma او ان حصلت بmalaria، اما ان حصلت ببكتيريا الmeningococci او ببكتيريا تانيه ف احنا عندنا ادوية اقوى من الsulfonamide.

- tissue fluids:

الsulfonamide بتروح بconcentration كويسه جداً لمعظم الtissue، حتى الprostate دي دايماً نضرب بيها المثل ف حكاية الtissues البايخه اوي اللي مش بسهولة دواء يروح للprostate، الsulfonamide لحسن الحظ ممكن تروح للprostate وممكن تستخدمها لعلاج الprostatitis كمان.

- placenta & breastfeeding:

يا ترى بيعدوا الplacenta⁉️

ايوه yes بيعدوا الplacenta وبينزلوا في الbreastfeeding، طيب هل ده فيه خطورة⁉️

يعني لو وحده pregnant خدت sulfonamide هل في خطورة على الplacenta⁉️

ايوه في خطورة والطفل هيجيلوا مشكلتين، هستأذنك بس نأجل المشكلتين دول اما نوصل الadverse effects، انما تبقى عارف الsulfonamide ممنوع اديها لوحده pregnant لا في بداية الpregnancy ولا حتى في الlate pregnancy هتعملنا مشاكل من نوع آخر.

⚠️Sulfonamide drugs ❌ pregnant women

✅metabolism & excretion:

الmetabolism بتاع الsulfonamide كلها في الliver زيها زي معظم الأدوية، والliver يقوم يعملها metabolism ويرميها على الkidney، وتنزل من الkidney ف صورة acetylated metabolite، ف انته هتقولي ايه.. acetylated metabolite ونازله ف الkidney يبقى هيه متكسره خلاص..

اقولك لأ، الmetabolite بتاعة الsulfonamide لا زالت بتشتغل ولها effect كويس جداً، يعني انا لو عندي UTI واديتني sulfonamide هيه بتنزل ف الurine ب good concentration حتى وان كانت acetylated metabolite الا انها can kill the bacteria اللي موجودة ف الurine، طيب ممكن تستخدمها ف علاج الUTI..

بس عندي هنا ملاحظة مقدرش اسيب الجزئية دي من غير ما انبهك ليها عشان ما ننسهاش، الsulfonamide بتنزل في الurine بcapable of treating UTI و good concentration لكن لازم تخلي الurine alkaline، لو ما خلتش الurine alkaline هتترسب وتعملك مشاكل وتعملك crystals زي السكر كده، بتعملك حصوات بتشوفها زي البلورات تحت الmicroscope 🔬 بنسميها ***crystaluria***.

يبقى لازم تعمل alkalinization of urine عشان الsulfonamide متعملكش المشاكل دي، يبقى لو انته ناوي تعالج بيها UTI هيه هتنفع وهتنزل بgood concentration لكن لازم تعمل alkalinization to avoid crystaluria and precipitation in the acidic urine، دي كل الملاحظات اللي تهمني في الpharmacokinetics.

🟦mechanism of action:

اولاً اتفقنا انه عيلة الsulfonamide كلها شغالة على bacterial cell metabolism، بصوا يا شباب احنا عندنا عديد من انواع البكتيريا وبعض الfungi وبعض انواع الprotozoa تشترك في موضوع الmetabolism (مشتركة في شيء يكاد يكون هوه واحد فيهم كلهم) ايه هوه⁉️

انه هيه محتاجه folic acid للmetabolism بتاعها، بدون الfolic acid الدنيا عندها توقف even DNA function يعني الDNA function يوقف، هيه محتاجه folic acid زي العمله الصعبة بتاعها زي الدولار، بس هيه متعرفش تستخدم ال folic acid من برا.

يعني لو انته اديتها folic acid جاهز تقولك لا والله مقدرش استخدمو لكن هيه لازم تصنع الfolic acid بتاعها كده على يدها صناعة يدوية، بتجيب حاجة اسمها para aminobenzoic acid (PABA)، الPABA تقوم البكتيريا تحولوا بإنزيم اسمو dihydrofolate synthetase (DHFS)..

هذا الانزيم بيحول الPABA الى Dihydrofolic acid (DHFA) ثم بخطوة تانية تحول الDHF) بإنزيم اسمو dihydrofolate reductase (DHFR) الى الactive form اللي هوه tetra hydrofolic acid (4-HFA)، ده (HFA-4) الactive form اللي البكتيريا محتاجاه فعلاً.

افتكر ان البكتيريا حصلت على ال(HFA-4) عن طريق الPABA

بعمليتين متتابعتين، العملية الاولى خدت الPABA حولتوا الى (DHFA) ثم حولتوا الى (4-HFA) tetra hydrofolic acid، الPABA يا شباب لو انته شفتوا ف الكيمياء لو شفت الstructure هتلاقيه عبارة عن aromatic ring من الbenzene شابك فيها NH2 من هنا وشابك فيها من هنا COOH.

بص للرسمة دي (رسمة الPABA) وبص للsulfonamide اللي هوه الشق اللي قولتلك كان موجود ف كل مركبات الsulfa نرسمو جوا كده عشان تبين الsimilarity، في structural similarity ما بين مركبات الsulfa والPABA، ده اللي بيخلي مركبات الsulfa لما حضرتك تديها للبكتيريا تقوم البكتيريا تتلخبط معاك، لأن البكتيريا الانزيمات بتاعتها عمياء متقدرش تشوف.

الانزيم ده (DHFS) مبيقدرش يفرق بين مركب الsulfa ومركب الPABA، النتيجة انه مش هيقدر يكون الDHFA، يبقى حضرتك مركبات الsulfa دورها هيقتصر على الخطوة دي، انها عملت block للخطوة رقم واحد بس عملت competition، يسموها ***competitive antagonism of DHFA***..

اما العلماء اكتشفوا القصة دي لقوا ان مركبات الsulfa لما تديها لوحدها وتعمل inhibition للخطوة دي (step 1) البكتيريا مع الوقت بيحصلها نوع من الtraining بتفوق بتتدرب كويس على القصة دي ومع الوقت بتبقى تفرق ما بين مركبات الsulfa والPABA لدرجة انك لو اديت كل يوم sulfa البكتيريا تقولك

خلاص عرفت اللعبة بقى..

عرفت انك تديني حاجة فيها sulfa وهتعلمها❌ و avoid it وتاخد الPABA عادي جداً، او انها تشوف لها صرفة تانية غير الPABA، المهم انه البكتيريا هتكسب resistance بسهولة جداً لو اديت انته الsulfa لوحدها لأنك ان انته تعمل inhibition لخطوة وحده بس كده البكتيريا تقولك والله انا اقدر اتحايل عليك واقدر اكون ده (DHFA) من مصادر اخرى..

عشان كده العلماء قالوا ياريت نشوف دواء تاني يعمل inhibition للخطوة رقم 2 اللي هيه تحويل الDHFA الى HFA-4، يعني لو انا قدرت اعمل inhibition للخطوة رقم 2 بأي دواء يبقى انا كأني بعمل او بوصف الحكاية دي ***sequential block*** الsequential يعني متتالي او متتابع.

عشان يبقى شكلها حلو ف الشفوي لو ممتحن يسألك ف الشفوي، تقولوا انا يفضل اني لما اجي اعمل inhibition لل folic acid synthesis في الكائنات دي، اعمل sequential block، اشتغل بالsulfa وادي معاه compound تاني يقفل الخطوة رقم 2..

طيب مين اشهر compound يقدر يقفل الخطوة رقم 2 دي⁉️

اكتشفنا دواء اسمو trimethoprim، الtrimethoprim يا شباب وظيفتو مش على الخطوة دي (step 1) ما بيشتغلش هنا، وظيفتو الخطوة دي (step 2) اللي هيه تحويل الDHFA الى HFA-4، من

هنا العلماء قالوا طيب ما كده كويس، يعني نقدر بقى نحط ال trimethoprim نخلطوا مع مركبات ال sulfa عشان اخد الميكانزم اللي هوه اسمو sequential block..

اذا البكتيريا قدرت تتحايل عليه وتهرب مني ف الخطوة الأولى متقدرش تهرب في الخطوة التانية، ف بقى ال combination ده اصبح اشهر combination لل sulfonamide، ال combination ده بقى شهير جداً، عملوا العلماء بقى وجابوا نوع من ال sulfa اسمو sulfamethoxazole خلطوه مع ال trimethoprim ده..

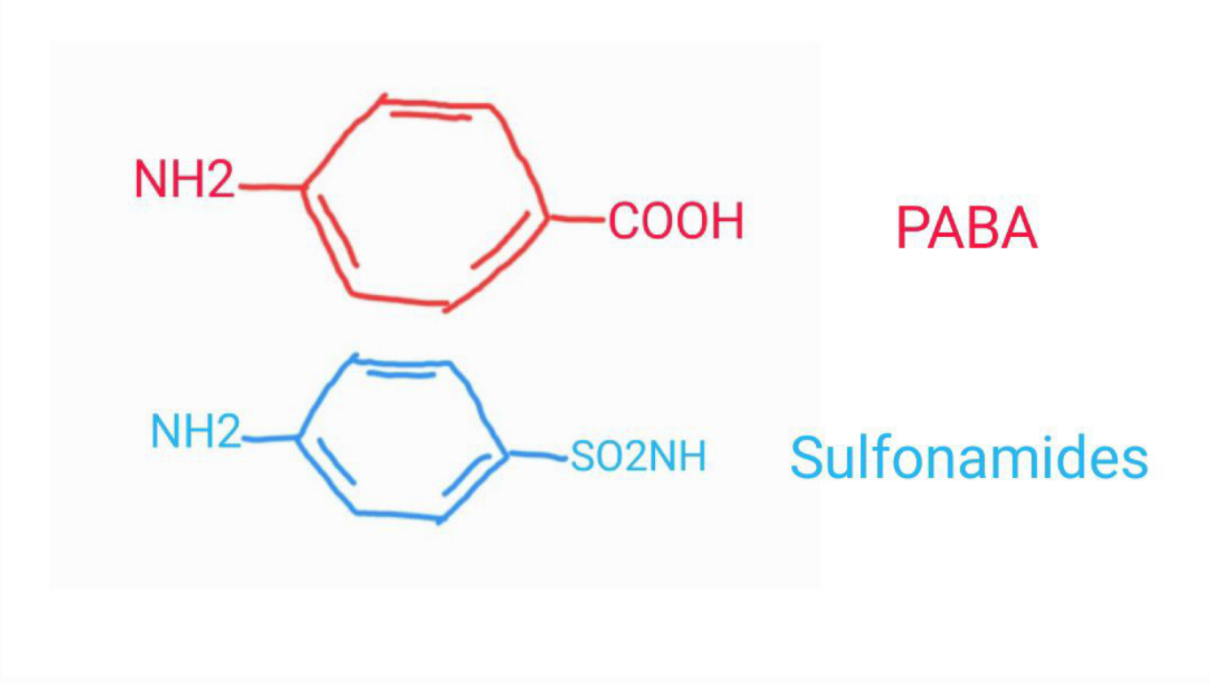
✅Sulfamethoxazole (400mg)
✅Trimethoprim (80mg)

خلطوهم ف قرص كده 400mg sulfamethoxazole مع 80mg trimethoprim وعملوا خلطه كده سموها ***Co-trimoxazole*** الإسم ده تحفظوا زي اسمك، ليه اخترت sulfamethoxazole ليه مش sulfadiazine ليه مش digoxin ليه مش ال sulfa التانية⁉️

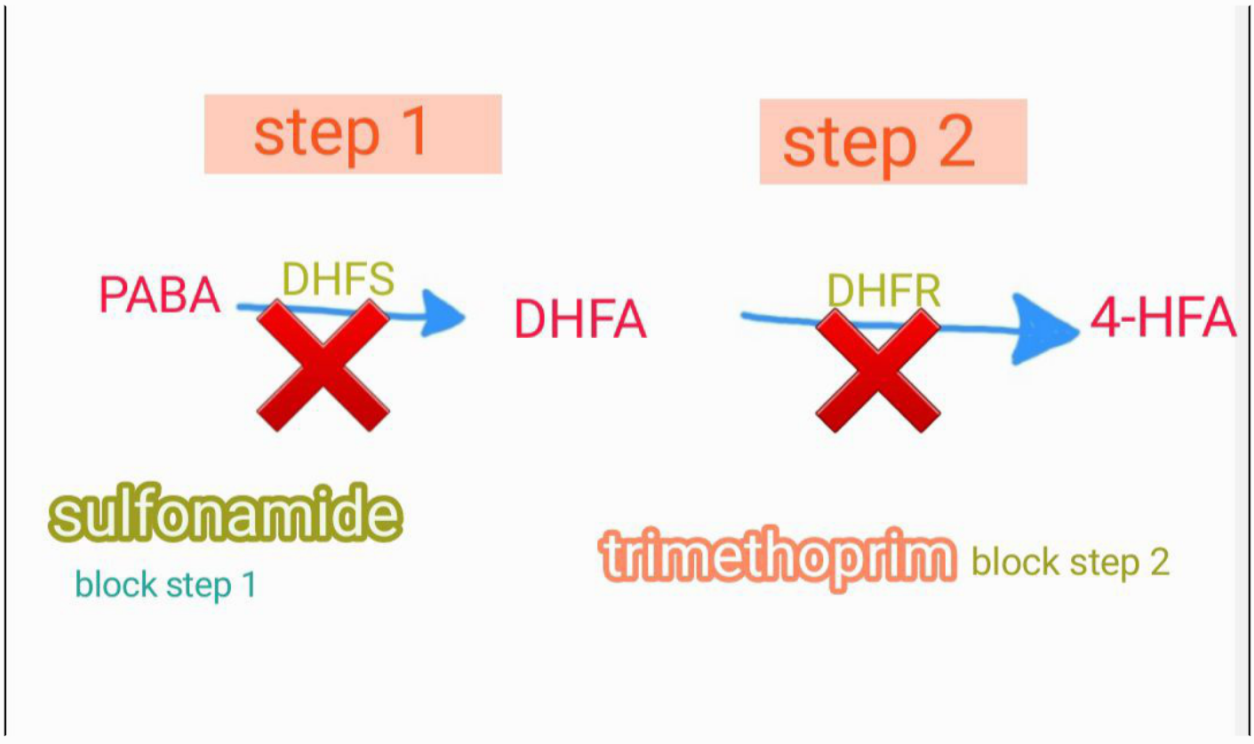
لأن ال sulfamethoxazole ال absorption بتاعها كويس يعني could be absorbed orally بتعدي ال BBB، والأهم من كده بقى ان ال t1/2 بتاعتها 8hr تماثل ال t1/2 بتاعة ال trimethoprim (بما انه ده بيقعد 8hr فأنا اخترتلو واحد زيو يقعد 8hr) عشان يبقى هنا قرص (Co-trimoxazole) شغال مع بعضو وينتهي مع بعضو (يخرج من الجسم بعد 8hr).

ال Co-trimoxazole يا شباب من اشهر ال combination اللي لو حضرتك ذكر كلمة sulfonamide اياك تنسى كلمة trimoxazole وتبقى عارف النظرية اللي من وراه وعارف الميكانزم بتاعو، ولو انا سألتك احسن نستخدم sulfa لوحدها وله combination ⁉️

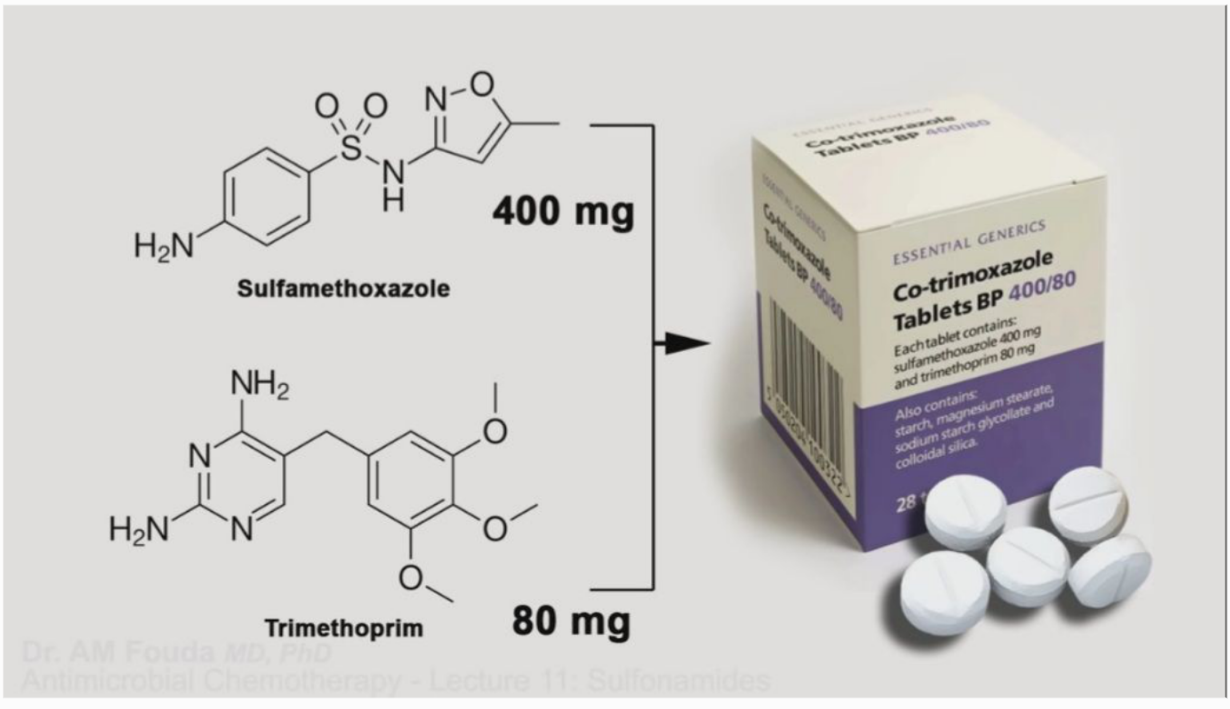
على طول كده مش عايزه تفكير.. لأ ده ال combination اقوى كتير من ال sulfa لوحدها لأنه بيعمل الحركة اللي اسمها sequential block.



Similarity between PABA & sulfonamides structures



Sequential block process By sulfonamide drugs



Spectrum:

العلماء الألمان ف 1930 اما قعدوا 8 سنين يشتغلوا بلا جدوى كانوا متهيأ لهم ان همه لما بيغيروا ف الside chain دي هيحصلوا على

اوسع والكلام ده طلع غلط طبعاً، النهارده بقى لما انته spectrum هوه ده الكلام الجد بقى ده الكلام sulfaبتضيف دواء تاني مع ال بتاعك على البكتيريا يبقى اقوى effectالكويس، كده انته ال.

لدرجة ان في بعض الناس كده بيتجاوزوا ويقولوا ده ال-Co trimoxazole ال effectبتاعو bactericidal لأنه بيشتغل على خطوتين، لأ.. ده هوه ***bacteriostatic*** برضو لكنو اقوى من ال sulfaلوحدها، نمرة اتنين انه ال spectrumبتاعو ممتد اكتر من ال sulfaلوحدها، يعني ال sulfaلوحدها بتجيب كائنات بسيطة جداً..

لأ ال Co-trimoxazoleبيجيب كائنات اكتر من ال sulfaلوحدها، خلاص كده يا شباب ما تنساليش بقى ال Co-trimoxazoleوهوه موجود قدامك اهو (لاحظ الصورة اسفل البوست) موجود ف ال marketبأسماء كتيرة جداً.

🟦spectrum of Co-trimoxazole:

الCo-trimoxazole بيجيب بعض الgram positive مثلاً الstreptococci اللي بتعمل tonsillitis، بيجيب بعض ال gram negative زي الE.coli اللي بتعمل urinary tract infections (UTI)، وبيجيب بعض الحاجات الatypical الغريبة زي مثلاً الchlamydia اللي بتعمل eye infection اللي هوه الرمد وبتعمل genital infection...

وبيجيب الtoxoplasma وبيجيب الmalaria اللي هوه الplasmodium falsiparum اللي بيعمل النوع الرابع من الmalaria اللي هيه الmalaria المميته او ال malignant malaria، بيجيب بعض الفطريات زي الفطر اللي هنشوفو بعد شويه، فطر غريب جداً..

فطر بيصيب مرضى الإيدز بيعملهم نوع من الpneumonia الخطير جداً اسمو ***pneumocystis jirovecii***، آدا الspectrum بتاع الCo-trimoxazole، ما يجيبش غير الحاجات البسيطة دي ف هوه على بعضو كده narrow spectrum يعني متقدرش تقول عنه broad-spectrum.

✅some gram ***positive***: streptococci
✅some gram ***negative***: E.coli
✅some atypical bacteria: chlamydia
✅toxoplasma

✅malaria (plasmodium falsiparum)

🟦therapeutic uses of Co-trimoxazole:

✅Urinary tract infection (UTI):

بيعالج الUTI، ليه⁉️

لأنه بينزل في الurine بhigh concentration، طيب بينزل metabolite يدكتور!! آه بينزل metabolite، طيب ممكن يعمل crystaluria يدكتور... ماشي مفيش مشكلة هنعمل ***alkalinization of urine*** خلاص اتطمن، هوه فعال جداً على الE.coli اللي بتعملنا UTI في 85% من الحالات، ولما تدي معاها فوار يعمل alkalinization of urine هيبقى كويس اوي.

✅tonsillitis & pharyngitis:

بيعالج الtonsilitis & pharyngitis اللي بتعملها streptococci.

✅PCP:

التلات حروف دول هتشوفهم كتير ف الكتب الأجنبية، PCP اختصار لكلمة ***pneumocystis carinii pneumonia***، هذا النوع

من الpneumonia بيحصل في مرضى الإيدز نتيجة انه عندهم مشكلة في الimmune system، ف آهو قدام حضرتك تحت الmicroscope الفطر بتاع الcyst أهو...

ده نوع من الfungi يا شباب مش بكتيريا وهايله جداً بتستجيب للCo-trimoxazole، لدرجة انه لما السؤال يجيلك case سيناريو ويقولك انه العيان عندو ايدز وجالو pneumonia ومش عارف ايه، تبقى عارف على طول انه الpneumonia حصلت بهذا النوع من الفطريات اللي اسمو ***pneumocystis carinii***...

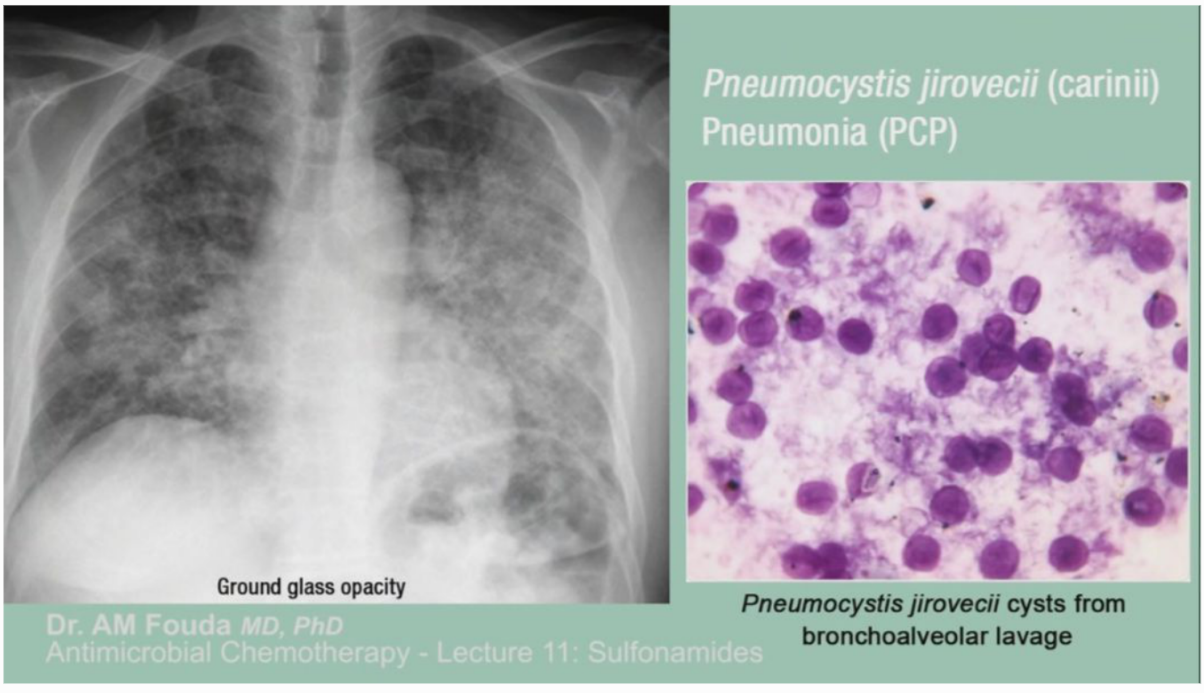
والdrug of choice في الحالة دي Co-trimoxazole يعني حتى لو حاطلك ف السؤال ادوية قوية جداً سيبك منه خالص واختار الCo-trimoxazole لأنه الfirst choice1.

✅toxoplasma:

حالات الtoxoplasma لأن الCo-trimoxazole زي ما قولتلك يمتد الطيف بتاعو على الprotozoa، خصوصاً إذا راحت الbrain وعملت pathological manifestation.

دول الأربع استخدامات المهمين للCo-trimoxazole، كنا زمان بقى نضيف استخدامات اخرى، دلوقتي بنشطب عليها خالص، يعني لو اي ممتحن حضرتك لقاك بتألف اي infection هيشطبلك عليها رغم انه ممكن يكون فيها جزء من الصحة لكن خلاص، يعني زمان كانوا بيقولوا انه الCo-trimoxazole بنستخدموا في

ال typhoid fever، انما معدناش نستخدم الكلام ده ي اخوانا خلاص.



🟦Silver sulfadiazine:

هل هوه بس الCo-trimoxazole⁉️
هل هوه الcombination الوحيد الموجود⁉️

لأ عندنا combination تانيه بس اقل شهره منه، انما في مثلاً combination بيستخدم في الحروب مرضى الburns، في حاجة اسمها ***silver sulfadiazine***، عبارة عن sulfadiazine حطيناه مع نترات الفضة، حطيناه بcombination كده وعملنا منه cream يستخدم لمرضى الحروق، يبقى ده (silver sulfadiazine) اشهر حاجة لمرضى الحروق.

🟦Sulfadoxine + pyrimethamine:

التركيبة دي كده بنعالج بيها الmalaria، أنهي malaria⁉️

ال ***plasmodium falsiparum***...

هتقولي طيب ما الCo-trimoxazole ينفع... آه ينفع الCo-trimoxazole تعالج بيه malaria بس الcombination ده (sulfadoxine+pyrimethamine) متخصص اكتر، وتبقى نفس الفكرة لو حد سألك...

ليه بحط sulfa مع pyrimethamine⁉️

افتكر نفس قصة الsequential block اللي انا شرحتهالك من شويه...

✅step 1:

الsulfa هتعمل inhibition للfolic acid اللي هيه الخطوة الاولانية اللي هيه تكوين الDHFA.

✅step 2:

والpyrimethamine زيو زي الtrimethoprim اللي كان في الCo-trimoxazole نفس الميكانزم بالضبط، بيعمل inhibition لتحويل الDHFA ميخليهوش يتحول إلى HFA-4، ف انته برضو بتعمل sequential block بس في الmalaria، ده (Co-trimoxazole) كان بيعملها في البكتيريا اكتر.

🟦Sulfasalazine:

اللي هوه عبارة عن مركب اسمو sulfapyridine ومركب اسمو 5-ASA، احنا جبنا سيرتو وشرحناه واحنا بنشرح ال ulcerative colitis والdiarrhea، بس هفكرك بكلمتين صغيرين دلوقتي عشان ما ترجعش تدور، المركب اللي اسمو Sulfasalazine اللي بيتكون من sulfapyridine & 5-ASA جايز لو جت سيرتو ممتحن يسألك ويقولك..

ليه انا حاطط فيه ***sulfapyridine*** ⁉️

ليه اخترت الsulfapyridine دوناً عن ال5000 compound

بتوع الsulfa⁉️

قولوا لان ده يفندم ***non-absorbable*** ما بيمتصش من الGIT.

هيقولك وايه الفكرة يعني⁉️

قولوا مهو لو انا عندي ulcerative colitis عايز الدواء اللي هاخدوا يشتغل local ف الintestine لأن المشكلة local في الmucosa، فكل ما بيكون الدواء ما بيمتصش افضل، طيب لو انا ناوي استخدم sulfa للمرض ده يبقى يستحسن استخدم الsulfapyridine لانه non-absorbable بيشتغل local..

الASA-5 هوه ده بقى اللي بيعمل inhibition لل immune system اللي هوه ده بقى الدواء المتخصص اللي هيبقالوا قصة مع الimmune attack اللي بتحصل مع الulcerative colitis، اومال الsulfa حاططها ليه طيب⁉️ الsulfa انا حاططها عشان تموت البكتيريا اللي في الintestine...

لأن بما انه عندي ulcerative colitis وعندي جروح في ال colon & intestine ف أنا عايز اموت البكتيريا اللي ف الintestine وعايز حاجة تهدي الimmune system، اللي بيهدي الimmune system أهو الASA-5، طيب ومين يموت البكتيريا⁉️ الsulfapyridine ده.. احنا خدناه عشان يشتغل local ف الintestine كويس..

🟦adverse effects:

1️⃣Allergy:

مركبات الsulfa كلها بتعمل allergy، كويس... بتعمل نوع من الallergy في 3% من الناس عندهم حساسية لمركبات الsulfa، بس الحساسية اللي عند 3% من الناس معظمها skin rash كده حاجات بسيطة جداً، يعني تبلع قرص مثلاً تجيلك شوية طفح جلدي تقعد تهرش فيها، خلاص ده انته عندك حساسية للsulfa.

انما انا مش قلقان من دي، دي ممكن تحصل مع أي دواء، انا قلقان لأن الallergy دي ممكن تتحول الى نوع مميت مش هتسمعوا الا مع الsulfonamides، ايه بقى النوع المميت⁉️ نوع اسمو ***Steven Johnson syndrome***، ده نوع من الallergy مميت وقاتل، هوه لحسن الحظ very rare، يعني اوعى تغلط، 3% من الناس عندهم حساسية لكن مش ال3% هيجيلهم Steven Johnson.

الsteven Johnson ده نسبة ضئيلة جداً 1:10000 تقريباً، ممكن من 10000 واحد فيهم الحساسية دي تتحول فيه الى steven Johnson syndrome، المنظر اللي حضرتك شايفو ده (لاحظ الصورة اسفل البوست)، كل الpatients دول كان عندهم حساسية للsulfa وجالهم Steven Johnson syndrome كما لو كان المريض ال قدامك محروق، كما لو حضرتك حطيتو ف ميه مغليه مثلاً..

تلاقي severe skin reaction، الskin من برا والmucosa من جوا، زي ما انته شايف بقو بينزف، بينزف من كل حته ف جسمو، النوع ده من الحساسية يا شباب ممكن يموت، الmortality بتاعها عالية يا شباب، ممكن 40% من الناس يموتوا فيها، ساعات يسموها toxic epidermal necrolysis ممكن تقراها ف بعض الكتب الأجنبية كده.

2️⃣crystaluria:

الcrystaluria يعني كريستالات او حصوات في الurine، حصلت ليه⁉️

لأن حضرتك اديت sulfonamide ونسيت تعمل alkalinization of urine، سبت الurine acidic زي ما هوه وحضرتك اديت sulfonamide وانا لسا قايلك انه الsulfonamide بتترسب في

ال acidic urine وبتعمل المنظر اللي حضرتك شايفو ده (لاحظ الصورة اسفل البوست) تبص تحت ال microscope تلاقي ال urine فيه بلورات زي بلورات السكر كده..

البلورات دي عبارة عن ال sulfonamide مترسبة ومتجمعه، طيب والحل How to avoid ⁉️ قولوا العيان اللي بياخد اي sulfonamide compound انصحوا انه ياخد large volume of fluids يشرب سوايل كتير ويعمل alkalinization of urine وما تحصلش مشكلة ال crystaluria دي.

3️⃣ Kernicterus:

دي بتحصل في الأطفال تحت سن 2 years، طفل سنو اقل من سنتين لو خد sulfonamide ايه اللي ممكن يحصل ⁉️

انته عارف انه في الدم عندنا protein اسمو ***albumin***،

الalbumin ده كده اسمو شيال عام، عامل زي الاوتوبيس كده ماشي يشيل، اي دواء حضرتك بتديه بيحب يشبك في الalbumin وهوه ماشي في الblood، الalbumin ده molecule كبير جداً ممكن يشيل مئات الأنواع من الأدوية، بس كل حاجة لها specific binding site..

يعني كل دواء بيبقالوا زي الاوتوبيس كده اللي الكراسي بتاعتو مترقمه، كل دواء عارف مكانو على الalbumin، كل مركب كيميائي في الدنيا لما بتديه عارف مكانو فين على الalbumin ويروح يشبك ف مكان معين..

الsulfonamide بقى بتروح تشبك ف الalbumin زيها زي اي دواء بس يحلالها اوي انها تقعد على نفس الكرسي بتاعة الbilirubin اللي هيه الصفراء، الbilirubin ده هوه أصلاً ماشي في الدم متحمل على الalbumin راكب على الاوتوبيس بتاعو ومعروف، الsulfonamide بقى غلسه جداً تروح تقومو من على الكرسي بتاعو وتقومو من مكانوا، تعملوا displacement..

طيب وايه اللي هيحصل⁉️

واللّٰه انا وانته مش هيحصلنا مشكلة، انما الطفل اللي سنو اقل من 2 years لو حضرتك اديتو sulfonamide وعملت displacement للbilirubin من على الbinding site بالشكل ده، الbilirubin هيعلا ف الدم ويروح يعدي الBBB، لأنه الطفل الصغير الBBB عندو not-well developed يعني لسا مش زيك..

ف الbilirubin يعدي BBB ويعملنا permanent brain damage يعني عاهه مستديمة (mental disability) هذه الmental disability التي لا يمكن تصليحها بنسميها ***Kernicterus***، هذا المصطلح (Kernicterus) مش هتسمعوا غير مع الsulfonamides.

ولو الممتحن قالك How to avoid Kernicterus⁉️ قولوا سهل اوي طفل تحت سن سنتين منديهوش sulfonamide او وحده pregnant في الشهور الآخرانية من الpregnancy، يعني مثلاً وحده pregnant في الأسابيع الآخرانيه في الpregnancy احنا بنبقى خايفين على الCNS ابعد خالص عن الsulfonamide.

4️⃣anemia:

الanemia اللي بتحصل نتيجة الsulfonamide نوعين من الanemia:

✅hemolytic anemia:

بتحصل في الأطفال اللي عندهم ***G6PD deficiency*** اللي هوه اختصار كلمة glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency اللي هيه الأطفال اللي عندهم favism، كتير من الأطفال عندهم الgenetic deficiency ده..

والأطفال دول بنبه على الأم والأب ونقولهم لسته من الأدوية ممنوع ياخدها، لستة الادوية دي ممكن تعملوا hemolysis بسهولة جداً اللي من ضمنها الsulfonamide، يعني الsulfonamide من اشهر الأدوية اللي ممكن تعمل hemolysis في الأطفال دول، يبقى كلمة hemolytic anemia دي هتحصل في الأطفال اللي عندهم G6PD.

✅megaloplastic anemia:

ده نوع مميز على الsulfonamide، ابقى اكلمك عن الmegaloplastic anemia لما نوصل الblood ان شاءالله، يبقى احنا لسا عندنا شابتر blood ما تكلمناش فيه، اذا سمعت كلمة megaloplastic anemia اعرف انه اللي عملها دواء له علاقة بالfolic acid..

يعني حطها حلقة ف ودنك من هنا لآخر ألعمر يبقى اقولك megaloplastic anemia يبقى تقولي مؤكد العيان خد دواء احنا بنسميه ***antifolate*** يعني حاجة ليها علاقة بالfolic acid كويس.. لان الmegaloplastic anemia غالباً بتحصل نتيجة الmegaloplastic deficiency.

وبما ان الsulfonamide الميكانزم بتاعها زي ما شفتوا قبل شويه كان بيعمل inhibition للfolic acid synthesis ف هوه يصنف من ضمن الantifolate drugs، يبقى ال megaloplastic anemia اتوقعها في المرضى اللي بياخدو sulfonamide لمدة

طويلة، هيقولك و ازاي تتفادى الmegaloplastic anemia⁉️

قولوا ببساطة شديدة اوي.. هدي folic acid، المريض اللي ياخد اي نوع من الsulfa نديلو معاه folic acid مثلاً وليكن 5mg/ day وطبعاً مفيش مشكلة لأنه البكتيريا متقدرش تاخد ال folic acid اللي من برا زي ما قولتلك من شويه.

.. نهاية ألمحاضرة ألحادية عشر✅..

antimicrobial drugs

metronidazole (flagyl)

د. عبدالمتعال فوده
تفريغ: ميمونة عبدالحميد سعيد

Antimicrobial drugs🦠
Lecture:12
Metronidazole & tinidazole🤍💊
▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬▬

الmetronidazole احنا بنحب دايماً نشرحو او نصنفو دايماً بعد الantibiotics، بعد ما نخلص الantibiotics المشهورة زي الpenicillin وغيره نجيب بقى الmetronidazole في الآخر خالص، ليه⁉️

لأن هوه في الأصل غير مصنف انه antibiotics، هوه متصنف كده التصنيف الدوائي بتاعو انه هوه ***anti-protozoal drug***
استخدامو الأكثر شهرة للprotozoa مش للبكتيريا، تاني حاجة..
انه بيشتغل على قطاع معين من البكتيريا بطريقة معينة كده ف دايماً نحب نسميه او نخليه في الآخر، همه اتنين طبعاً:

✅metronidazole (Flagyl)
✅tinidazole

الtinidazole ده هوه الأخ الأصغر ومش عايزك تشغل بالك بيه اوي لأنه هوه الممتحن غالباً مش هيسألك بالtinidazole، هيجيبلك السؤال دايماً في الmetronidazole، وياسيدي لو جاب السؤال في tinidazole ف هوه اعتبر نفس الكلام اللي هنشرحو بتاع الmetronidazole..

نفس الكلام بالضبط هينطبق على الأخ الأصغر (tinidazole) الفرق بينهم حاجات بسيطة لا تعنينا في شيء، متشغلش بالك خالص في الtinidazole وركز على الدواء المهم جداً اللي اسمو metronidazole و ده يا شباب دواء بيتكتب كتير وطالما بيتكتب كتير فإبقى عارف انه الممتحن هيسألك فيه..

انا بالفلسفة كده لما اجي امتحن طالب undergraduate ف دايماً امتحنو ف الأدوية اللي هيشوفها كل يوم وهكتبها كل يوم، مجيش امتحنوا مثلاً في الanticancer drugs مجيش امتحنوا في الantiarrythmic drugs وان كانت هي مهمة، بس احنا دايماً نخلي الأدوية دي نمتحن فيها الpostgraduate.

🟨structure:

الstructure اللي قدامك ده (لاحظ الصورة اسفل البوست) الحلقة الخماسية اللي انته شايفها دي هيه 5-membered ring بيسموها imidazole ring، الimidazole شابكه على اليمين بCH3 اللي هيه methyl group وشابكه على الشمال بالنيتروجينه اللي ماسكه في اتنين oxygen كويس..

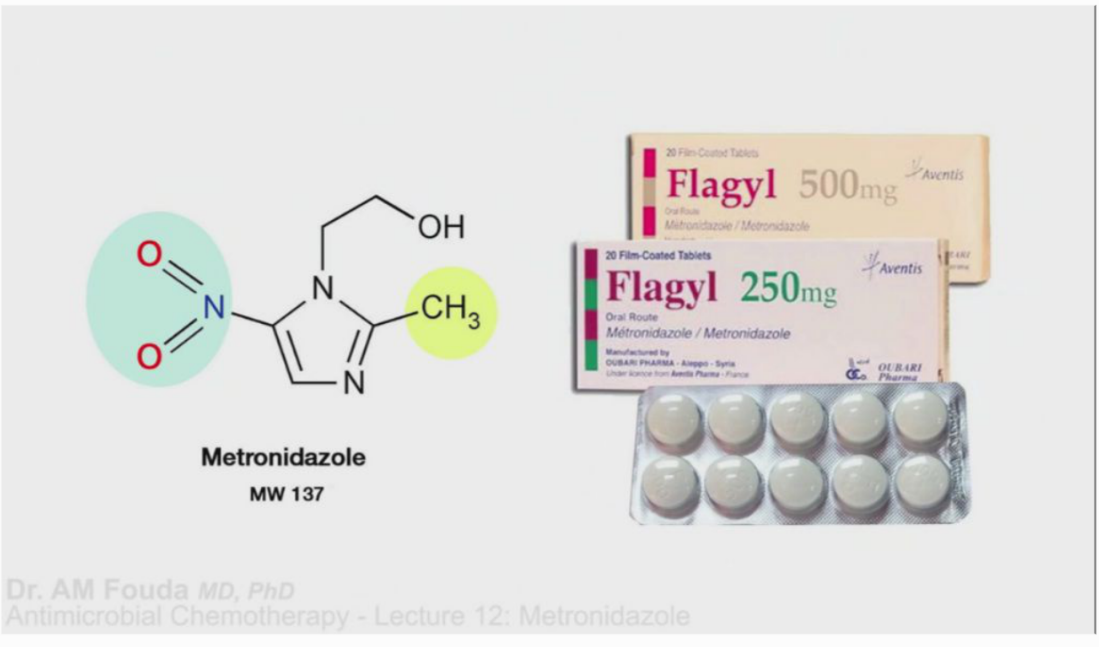
الخلطة دي على بعضها لما تخلط methyl group مع imidazole ring مع Nitro group اخلطهم كده في الخلاط يطلعلك ***metronidazole***، دلوقتي انا عايزك تاخد بالك من مجموعة الNitro اللي متضلله بالأزرق اللي هيه النيتروجينه الزرقاء دي اللي ماسكه ف اتنين oxygen لأن دي هيه اللعبة كلها.

عبقرية الmetronidazole هتتمثل في الNitro group دي وتاخد بالك منها، الmolecule اللي قدامك ده يا شباب الmolecular weight بتاعو 137Da يعني very small molecule يعني اقل من 300 يعني حاجة صغيرة جداً وبالتالي يبقى الkinetics بتاعتو خلص نتفق بقى انه:

✅الabsorption بتاعو هيبقى complete.

✅هيعدي BBB
✅هيعدي placenta بإعتبار ان هوه very small M.wt، اتفقنا يا شباب🤝...

بعد ما شفت الشكل بتاع الmetronidazole وانا ركزتلك على مجموعة الNitro عشان لينا قصة معاها.



🟨pharmacokinetics:

✅absorption:

انا قولتلك انه الM.wt هوه 137Da يعني very small molecule ف توقع انه الoral absorption بتاعو 100% مفيش مشكلة خالص.

هل الFood يأثر عليه⁉️

الإجابة ميأثرش عليه خالص سواءً تبلع القرص بعد او قبل الأكل مفيش مشكلة.

✅distribution:

▫️ BBB:

هذا الدواء هيعدي الBBB لأنه الM.wt بتاعو صغير، ف هيعدي الBBB مفيش مشكلة خالص.

طيب هل تقدر تستخدمو في CNS infection⁉️

آه نقدر نستخدمو.. وممكن كمان يعملي adverse effects لأنه الكمية كلها بتعدي الBBB.

▫️ body fluids:

هيروح لكل الbody fluids اللي بجسمك.

▫️ placenta & breastfeeding:

هيعدي الplacenta والbreastfeeding، بس هنا احنا منقولش placenta ونجري لأ، هنسأل...

هل هوه teratogenic⁉️

يعني لو وحده حامل خدتو الجنين اللي جوا هينضر⁉️

-الإجابة لأ...

طيب وحده lactating بترضع وهتاخد الmetronidazole هل في خطورة على البيبي اللي بيرضع ده⁉️

-الإجابة برضو لأ...

لحسن الحظ انه الmetronidazole من الأدوية اللي تعتبر الى حد كبير safe في الpregnancy و safe في الbreastfeeding.

✅metabolism:

زيو زي كل الادوية في الدنيا الmetabolism بتاعو في الliver، بس النهارده الliver ما بيعملوش extensive، الmetabolism بتاعو little، يعني الliver بياخدو على الهادي كده، بيعمل metabolism لكمية صغيرة واغلب الكمية تنزل من ال kidney unchanged تنزل في البول زي ما هيه.

✅Excretion:

هتسألني هل اقدر اعالج بيه UTI⁉️

لو انته سألتني السؤال ده أهو الناس هتدحك عليك، الmetronidazole يا شباب بينزل في الurine آه لكن مش ممكن تجي سيرتو مع UTI، ليه⁉️ هنشوف بعد شويه انه الmetronidazole هذا هوه الدواء اللي ربنا خلقوا عشان نعالج بيه الanaerobic organism، هوه متخصص anaerobic أستاذ ورئيس قسم الanaerobic bacteria...

ودايماً الUTI لما بتحصل ما بتحصلش بالanaerobic عمرها انما بتحصل بالaerobic bacteria سواء الE.coli او غيره كل دي aerobic bacteria، ف مش ممكن يبقى واحد عندو UTI وتبقى الحكاية anaerobic، فيبقى اذن انته عمرك ما هتستخدم metronidazole لعلاج واحد عندو UTI انما بس الملاحظة اللي هقولك خد بالك منها انه...

احياناً الmetabolite بتاعتو لما تنزل في الurine اللي هيه ال30% اللي بتنزل في الurine بيعطي للurine brown color او deep brown او dark brown color تلاقي البول لونه بني غامق، ف ممكن المريض يقلق فإنته حضرتك تطمنو، تقولو لأ اللون ده من الدواء، الدواء بيتحول لpegment مفيش ضرر منها خالص، الpegment اللي لونها بني بتعملك اللون ده وما تقلقش خالص من الحكاية دي.

#شوية_كيمياء

قبل ما ندخل في الMechanism of action انا بقى مضطر ارجعك شويه يعني نصغرك شويه في السن كده ونرجع نفكرك بالكيمياء بتاعة ثانوي وإعدادي، ليه بقى⁉️ لأن انا ألنهارده عندي معلومة صغيرة في الMechanism of action المعلومة دي ليها علاقة بالمعلومات بتاعة الكيمياء اللي خدتها ف اولى ثانوي..

كان في زمان كده يقولك كلمة Oxidation & reduction دايماً كانت بتتكرر زمان في اعدادي وثانوي، وكنا متخيلين زمان ان كلمة Oxidation معناها oxygen و reduction معناها Hydrogen كلنا كنا متخيلين كده which is absolutely wrong لما كبرنا بقى عرفنا ان الكلام ده مش صحيح..

وانته اما وصلت مرحلة جامعة قالولك انه الOxidation والreduction ده مش شرط بيبقى بالoxygen ولا بالhydrogen خالص، ده ممكن الoxidation يحصل in

in absence of يحصل reductionوال absence of oxygen ازاي hydrogen⁉️

قالك الoxidation ده والreduction الموضوع ده مرتبط بالelectrones، يعني لو حضرتك عندك compound A & compound B حضرتك لو نزعت الكترونات من ال compound A يعني شلت منه الكترونات (نزعتها) يبقى يحق لك في هذه ألحالة انك تقول انه هذا الcompound اصبح oxidized..

يبقى Oxidation في الحالة دي بقى المفهوم بتاعها تغير، الحكاية بقى مش حكاية oxygen لأ، الحكاية حكاية electrones، كونك تنزع electrones يبقى انته بتعمل oxidation، طيب والالكترونات دي هتطير ف الهواء!! لأ هتروح لمركب تاني وتشبك فيه بيسموه electron acceptor او قابل لأنه تشبك فيه electrones..

المركب اللي الالكترونات هتشبك فيه او تروحلو بيبقى reduced او يقال عليه انه حصلو reduction يبقى كلمة Oxidation معناها نزع الكترونات، كلمة reduction معناها اكتساب الكترونات، هتنساهم طبعاً زي ما نسيتهم دلوقتي وقولت يااه يدكتور فكرتنا بحاجات زمان، عشان ما تنساهمش افتكر الكلمة دي ***OIL RIG***..

✅O: Oxidation
✅I: is
✅L: loss of electrones

✅R: Reduction
✅I: is
✅G: Gain of electrones

اديني فكرتك ف معلومة مهمة لأني مضطر في ال Mechanism of action اني ارجع للمعلومة دي.

🟨mechanism of action:

حضرتك لو اعطيت metronidazole لأي بني آدم في ألدنيا كل البكتيريا اللي ف جسمو هتعمل active uptake للدواء، هيحصلوا active uptake يعني البكتيريا هتاخدوا ب active mechanism لأن هوه small molecule يعني هيه هتفكروا زي الamino acid والglucose والحاجات الsmall دي اللي هيه بتتعامل معاها..

اذن جميع انواع البكتيريا بتعمل uptake للدواء سواء كانت aerobic او anaerobic و gram positive او gram negative لكن هذا الدواء الmetronidazole مش هيشتغل ولا هيبقالوا قيمة الا في الanaerobic organism، اي anaerobic organism مش شرط بكتيريا، اي anaerobic
الmetronidazole هيشتغل جواه، ليه بقى⁉️ لأن اول ما الmetronidazole يدخل البكتيريا هيقابل انزيم اسمو PFOR..

PFOR: pyruvate ferrotoxin oxidoreductase

طيب هل الإنزيم ده (PFOR) لازم احفظوا⁉️

الإجابة آه تحفظوا.. حضرتك مش ممكن اذكرلك الmetronidazole واقولك كلمني عن الMechanism من غير ما تكون حافظلي الإنزيم ده (PFOR) ليه بقى⁉️ هذا الإنزيم غير موجود الا في الanaerobic bacteria فقط، غير موجود ف خلايا جسمنا ولا موجود في اي بكتيريا aerobic، برضو ليه بقى⁉️

لأن الإنزيم ده هوه الإنزيم المقابل عندي وعندك للkrebs cycle، ايه وظيفة الkrebs cycle عندنا⁉️ ان احنا نصنع ATP اللي هيه الenergy production او الenergy generation مش كده، الanaerobic bacteria لا تتعامل مع الoxygen ملهاش اي صلة بالأوكسجين خالص، ده الoxygen بيموتها..

هيه عايزه تكون ATP لكن هتكون ATP ازاي بقى⁉️ بتكون ATP بمساعدة الإنزيم اللي اسمو (PFOR) كويس.. ده المقابل بتاع الkrebs cycle عندنا، الانزيم ده (PFOR) زي ما بقولك يا شباب مش موجود الا في الanaerobic organism فقط اتفقنا، وطالما قولت من اسمو كده (oxidoreductase) يبقى ده اللي خلاني اديلك الbackground اللي قولتلك عنها (#شوية_كيمياء اللي فوق)..

هذا الإنزيم (PFOR) وظيفتو جوا البكتيريا الanaerobic وظيفتو يعمل سلسلة من العمليات الoxidation & reduction مع بعض، يعني وظيفتو عمال ياخد الكترونات من مركبات جوا البكتيريا ويعطيها لمركبات اخرى دي وظيفتو بيشقط الالكترونات من هنا لهنا، واثناء ما بيشقط الالكترونات من compound للتاني للتالت عمال يعمل generation للATP فلذلك سميناه oxidoreductase لأنه بيعمل العمليات كلها in the same time كويس..

اما الmetronidazole يدخل جوا البكتيريا ويلاقي الإنزيم ده (PFOR)، الإنزيم ده (PFOR) بيعتبر انه الmetronidazole أحد الaminoacid اللي بيتعامل معاها، أحد الsubstrates بتاعتو ف بيشقط له electrone زي الكوره كده، يقوم يدي مين الكترون بقى⁉️ يدي الكترون للNitro group اللي شفتها من شويه النيتروجينه الزرقاء اللي ماسكه من فوق بأوكسجينه ومن جوا ماسكه فأوكسجينه..

اول ما يدي الكترون للNitro groups دي تقوم الالكترونات تروح تحديداً للأوكسجينات اللي رابطه ف النيتروجينه، ولما الأوكسجينات دي يكتسبوا electrones تقوم الdouble bond تتكسر وطالما الdouble bond اتكسرت يبقى الاوكسجين كده ميعرفش يعيش، ليه⁉️ لأن الاوكسجين معروف بأنه التكافؤ بتاعو ثنائي لازم يمسك بدراعين..

انته كده كسرت دراع منو، فهتلاقي الدراعين كده ف الهواء

(الbond اللي انكسرت) لحد ما ربنا يسهل ويلاقو حاجة يشبكوا فيها، اذا حضرتك لقيت اي مركب ف الدنيا تحول للمنظر ده ده معناه انه الmolecule بتاع الmetronidazole كله تحول الى free radical، الfree radical يعني ايه⁉️

يعني هذا الmolecule بيروح يشبك لأنه بيتخانق زي ما بنقول روحو ف مناخيرو، الاوكسجينه دي عايزه تشبك ف اي حاجة.

طيب هتشبك فين⁉️

هيه مش هتلاقي في البكتيريا حاجة جنبها غير الDNA🧬 لأن الDNA بتاع البكتيريا زي ما انته عارف انه floating في الcytoplasm، احنا عندنا ف خلايا جسمنا الDNA متحوط بحاجة اسمها nuclear membrane اللي هيه الnucleus، اما البكتيريا ما فيهاش nucleus ما فيهاش الmembrane ده خالص، الDNA floating كده عايم ف الcytoplasm، عايم جنب الانزيم اللي هوه الPFOR ده.

ف الmetronidazole يكتسب electrones وعلى فكرة كلمة يكتسب electrones دي ممكن حضرتك تقول بين قوسين كده (حصلوا reduction) مش اتفقنا كده، حصلوا reduction بمساعدة الإنزيم اللي اسمو oxidoreductase خطأً مكانش قصدوا خالص انه يعمل كده، انما تحول بقى الى cytotoxic free radicals.

الcytotoxic يعني قاتل للخلايا هيروح الدراع ده والدراع ده (الbonds اللي اتكسرت) يشبكوا ف الDNA ويعملوا DNA damage وهذا لن يحدث الا في الanaerobic organism سواء بكتيريا او غيره، حيثما يوجد هذا الانزيم اللي اسمو oxidoreductase ومتقولش oxidoreductase لازم تسبقوا بكلمة pyruvate ferrotoxin فتقول pyruvate ferrotoxin oxidoreductase او تقول PFOR..

حيثما يوجد هذا الانزيم (PFOR) يبقى الmetronidazole هيتحول بمساعدتو الى toxic compound وبالطريقة اللي احنا قولناها دي (by reduction of its Nitro group) او (by requiring aceeptor of its nitro group) هيتحول الى free radical ويروح يعمل DNA damage وده هيحصل في الanaerobic organism فقط.

طيب وانته ممكن تسألني؛ وانا ماذا عن خلايا جسمي⁉️

هل ممكن ان تتأثر بالmetronidazole⁉️

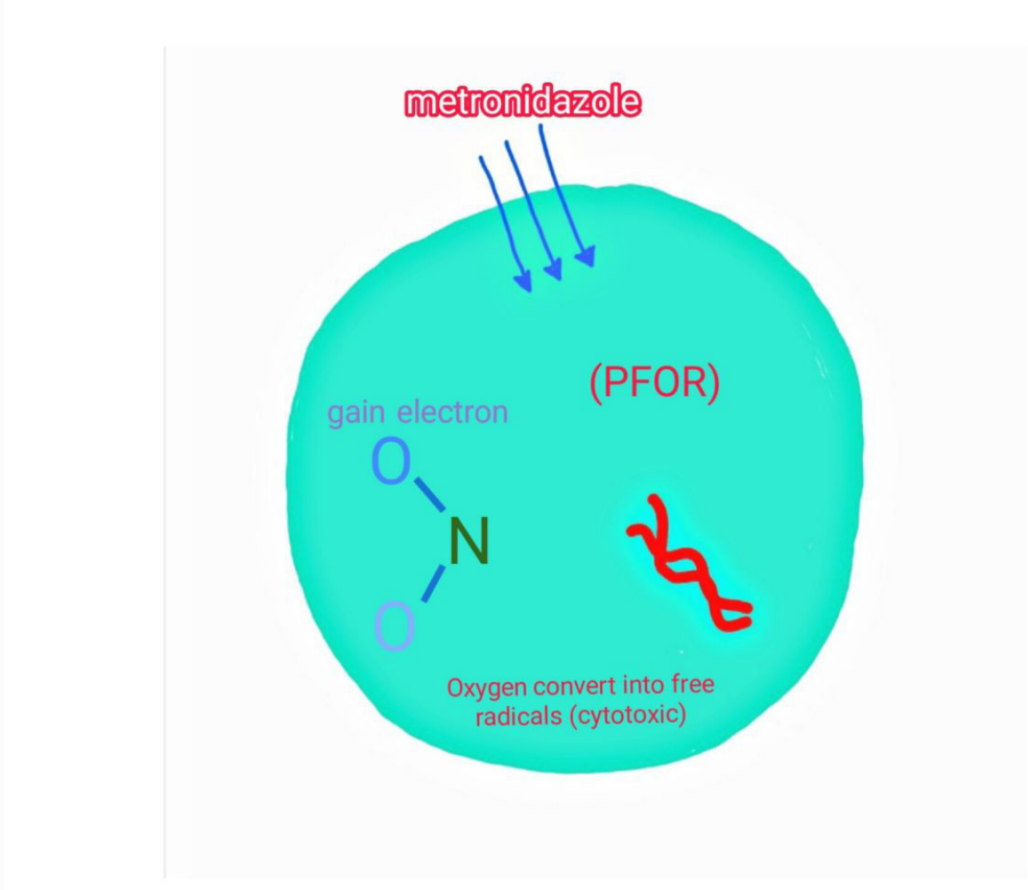
الإجابة لأ عمرك ما هتتأثرش لأن احنا معندناش الانزيم ده (PFOR)..

ليه معندناش⁉️

لأن خلايا جسمنا aerobic احنا بنعيش على الاوكسجين، احنا

عندنا حاجة اسمها Krebs cycle مش محتاجين الانزيم ده ف حاجة، ف هوه مش موجود لا عندي ولا عندك ولا حتى في الaerobic bacteria، كل الكائنات اللي مفيهاش الانزيم ده (PFOR) هيه في مأمن من الmetronidazole مش هيعمل حاجة فيها خالص..

لأن هوه الmetronidazole نفسو كده لا قيمة له هوه inert & inactive ملوش اي فاعلية خالص، فعاليتو الوحيدة بتيجي من انه يحصلوا reduction بالشكل ده (يكتسب electrones ويتحول الى free radicals).



انا لخصتلك بقى اللي انا قولتو ده ف صورة وحده بص عليها كده (لاحظ الصورة اسفل البوست) آدا الmetronidazole على

الشمال يا شباب inactive يعني ملوش قيمة خالص، ليه⁉️

لأن الnitro group اللي فيه مستقرة كده زي ما انته شايف مهياش free radical، اول ما يدخل بقى جوا البكتيريا يلاقي الانزيم اللي اسمو PFOR يقوم عاملو nitro-reduction، يقوم مدخل الالكترون الاحمر ده على الtwo oxygen atoms، كل اوكسجينه خدت الكترون وتحولت الى free radical..

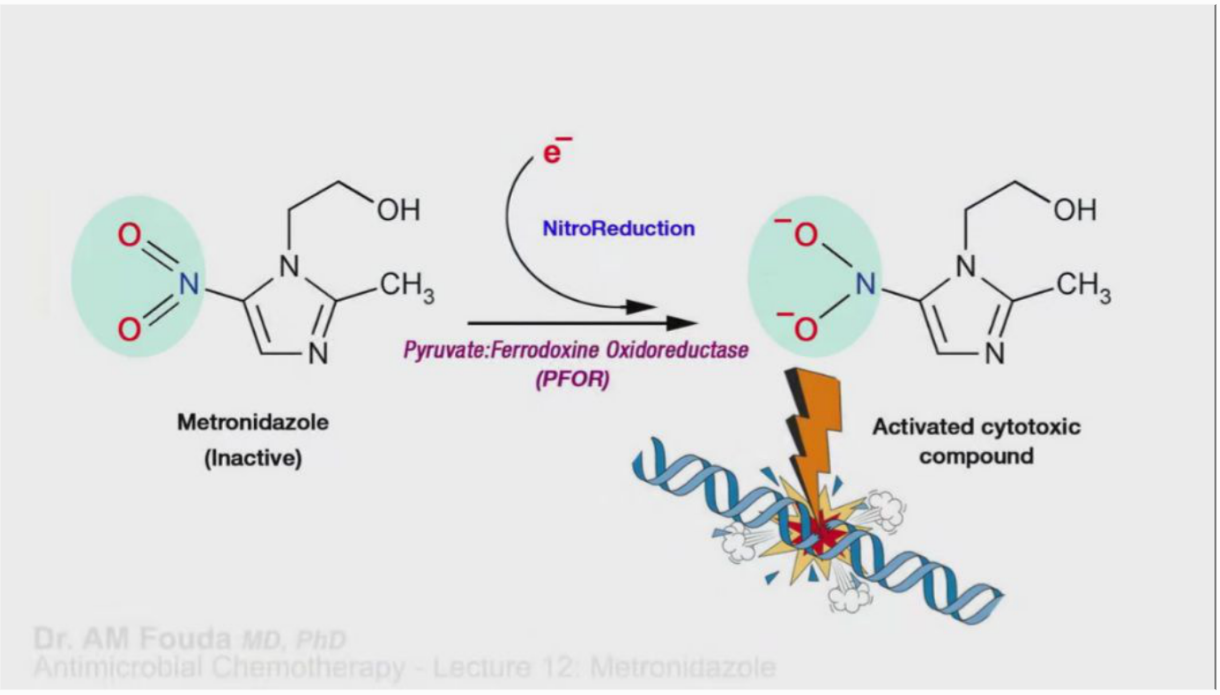
اصبح الmolecule كده كلو على بعضو بقى toxic molecule، هتلاقي الDNA جنبها وتروح تعملوا DNA damage، على كده يدكتور هل اقدر اعتبر الmetronidazole prodrug⁉️ كلمة prodrug احنا شرحناها زمان ف الفيديوهات بتاعة الgeneral وقولتلك الprodrug ده مصطلح يطلق على الأدوية اللي احنا بنسميها بالعربي الأدوية الموجهة، يعني ايه⁉️

يعني دواء كان ف صورتو الطبيعية inactive ثم تحول بمساعدة اي انزيم كده في الجسم او في البكتيريا الى حاجة active، طيب ده الprodrug..

طيب هل اللي قولتو ده ينطبق على الmetronidazole⁉️

الاجابة yes، ده كلمة prodrug المفروض الكلمة دي أصدق واحد تطبقها عليها هوه الmetronidazole لأنه في الأصل كان inactive compound وحصلوا activation اللي هوه تحول الى toxic compound فقط لما دخل جوا الanaerobic bacteria

عشان لقى الانزيم اللي بيحولوا الى free radical.



🟨bacterial resistance:

هل البكتيريا ممكن تاخد منه resistance وتقاومو⁉️

اقولك ممكن بس ده بطيء جداً، ولحسن الحظ لحد النهارده الmetronidazole فعال على قطاع كبير جداً من ال anaerobic bacteria.

انما مع الوقت البكتيريا ممكن تعمل ايه بقى⁉️

تطور المناعة او الresistance للmetronidazole بطريقتين:

- الطريقة الأولى: انها تحاول تقلل دخول الدواء، تقولك لا خلاص الmetronidazole معادش يدخل البكتيريا.

- الطريقة الثانية: انها to develop certain mechanism بتعمل pumping out يعني يخرج ألدواء عن البكتيريا، يعني لو الدواء هرب من البكتيريا ودخل جواها هيه بسرعة هتلحقوا وتطردوا برا (هتعملوا حاجة زي الefflux) بحيث انه ما يوصلش للPFOR enzyme ويتحول الى toxic molecule، تلحقوا قبل ما يتحول.

دول الطريقتين اللي البكتيريا مع الوقت ممكن تقاوم الmetronidazole بيهم.

طيب هل ممكن يحصل mutation في هذا الإنزيم اللي اسمو PFOR بحيث انه هوه ميقدرش يحول الmetronidazole الى toxic compound⁉️

أقولك ده غير وارد على الإطلاق...

ليه⁉️

لأن انته كده كأنك بتلغي وظيفتو، هوه وظيفتو أصلاً oxidoreductase هوه وظيفتو انه يجي ينقل electrones من هنا ل هنا، والإنزيم عمره ما هيعرف يميز بين الmetronidazole وبين الnormal substrate اللي بيشتغل عليها جوا البكتيريا..

والبكتيريا معندهاش استعداد انها تعمل mutation وتلعب في تركيب انزيم critical بالنسبة للmetabolism عندها لأنها هيه معتمده على الenzyme ده في الgeneration of ATP ف مش هنيجي ناحيتو غالباً، انما هيه هتطور الresistance بالطريقتين اللي قولتلك عليهم.

🟨spectrum:

✅***ALL*** anaerobic bacteria:

بيجيب كل الanaerobic bacteria، هتقولي...

يدكتور gram negative وله gram positive⁉️

الإتنين بيجيبهم..

يدكتور cocci وله bacilli⁉️

الاتنين بيجيبهم..

ليه بنقول كده⁉️

عشان نقارن بينه وبين الدواء اللي كان اسمو Clindamycin اللي انا شرحتوا في الفيديو رقم 7 (محاضرة Lincosamides) لما

قولتلك انه الClindamycin ده من الأدوية اللي بيبقالها فعالية على الanaerobic bacteria بس يومها قولتلك انه الClindamycin بيجيب ال anaerobic gram negative bacteria مكانش بيجيب الباقي..

النهارده الmetronidazole استاذ ورئيس قسم على كل الanaerobic bacteria بكل انواعها (99% من ال anaerobic bacteria هتتأثر بالmetronidazole)، وطبعاً الmetronidazole بالشكل اللي انا شرحتهولك ***bactericidal*** لأنه دخل ودمر الDNA.

✅Entamoeba histolytica:

دي مش بكتيريا يا شباب دي protozoa اللي بتعملنا intestinal amebiasis، انما لسوء حظها بقى انها protozoa وجواها الانزيم اللي اسمو PFOR لأن برضو هيه anaerobic، الentamoeba دي ما بتعيش على الأوكسجين، ف جواها الانزيم اللي هيسبب لها اللعنة (PFOR) الmetronidazole هيتحول الى toxic compound ويموتها برضو.

✅tricomonas vaginalis:

اللي بتعمل genital infection عند الستات واحياناً الرجاله برضو، الT.vaginalis برضو protozoa فيها الانزيم ده (PFOR) لأنها anaerobic ف الmetronidazole هيجيبها.

✅Giardia lambilia:

اللي بتجي للأطفال وبتعملهم abdominal colic و malabsorption وحاجات كده كلها GIT، الGiardia برضو زيها زي الentamoeba كده برضو حاجة intestinal parasite و protozoal وبرضو فيها الPFOR ده وهتموت من الmetronidazole، يبقى الmetronidazole يا شباب مهواش antibacterial بس ده هوه anti-protozoal كمان، وده هوه استخداموا الاكثر شيوعاً.

🟨therapeutic uses:

✅ALL anaerobic infections:

اي بني آدم عندو infection وعملتلوا culture و sensitivity ولقيت البكتيريا اللي عاملتلوا الinfection دي anaerobic bacteria على طول هتفتكر الأستاذ ورئيس قسم الmetronidazole (Flagyl)، هتدي metronidazole orally تلات مرات ف اليوم، انما طالما هوه anaerobic infection الأفضل تستخدمو IV، يعني الmetronidazole حضرتك عندنا منه vials 100ml تعلقها للعيان ف الوريد كل 12hr او كل 8hr على حسب الseverity.

زي ايه الanaerobic infections⁉️

- peritonitis:

الperitonitis هيه mixed infection من ضمنها ال anaerobic bacteria.

- dental infection
- gas gangrene

انما انا هأكد عليك قبل ما اسيب الجزئية دي ان احنا بنشوف كتير ف الأسئلة ف الكتب الأجنبية دايماً بيجيبوا حالة اسمها ***bacterial vaginosis*** (BV)، الBV دي حاجة بتيجي للستات للfemales، بيحصلهم bacterial overgrowth في الvagina والبكتيريا دي بتبقى anaerobic وهتعمل discharge وكده، هيجيبلك case

سيناريو لوحده كده ويوصفلك انه عندها vaginal discharge ومش عارف ايه، يعني بيديلك ألصورة بتاعة الBV.

يقولك علاجها ايه بقى⁉️

قولوا طالما BV دي anaerobic bacteria زي ما انا درست وعرفت ودي علاجها metronidazole، اقدر ادي
الmetronidazole oral tab ثلاث مرات ف اليوم وتقدر تاخد local application، الmetronidazole موجود منه cream وموجود منه wash..

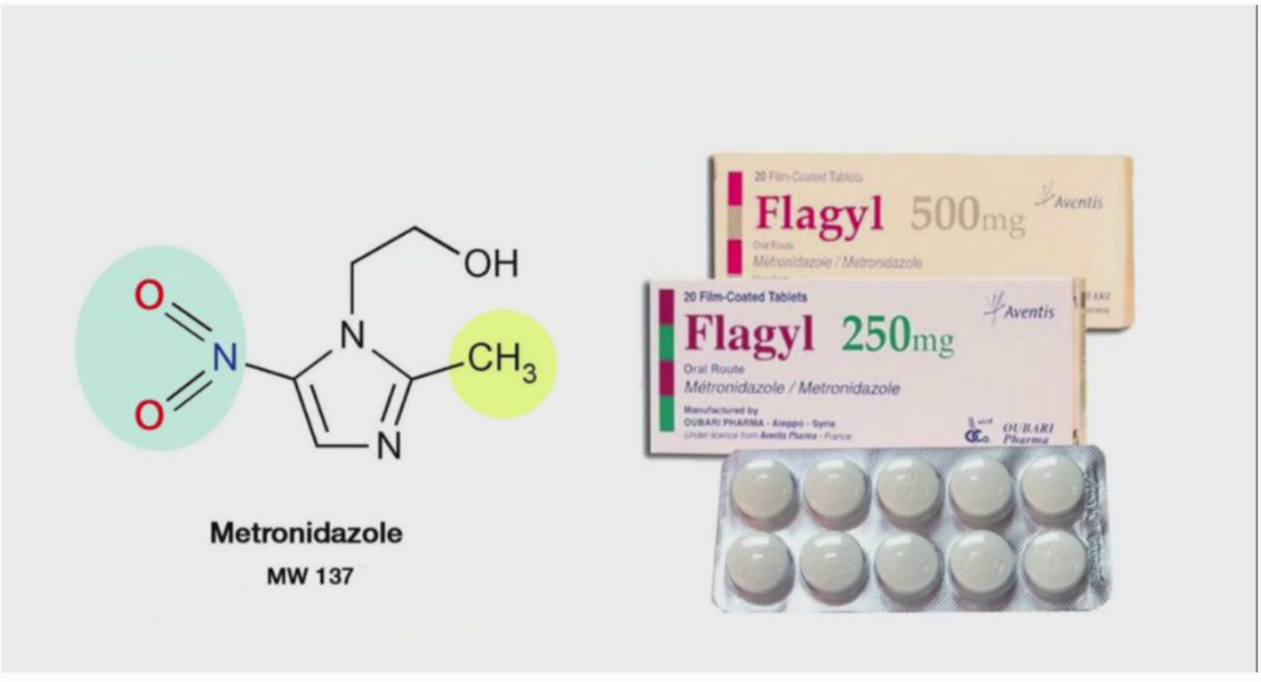
تقدر الست تعمل منه local application، جايز يصعب عليك المسألة ويقولك ان الست دي pregnant وعندها discharge ومش عارف ايه، قولوا مفيش مشكلة اقدر برضو اديلها
metronidazole oral، يقولك يا راجل هي pregnant!! قولوا اه انا عارف هوه مفيش مشكلة خالص للpregnancy لأنه مبيعملش اي مشاكل.

✅intestinal amebiasis:

نستخدمو لأي حد عندو intestinal amebiasis اللي بتسببها الE.histolytica اللي بتجيلنا كلنا، حضرتك تدي
metronidazole قرص تلات مرات يومياً، طيب القرص فيه كم mg⁉️ قرص الmetronidazole في كل العالم فيه اما:

- 250mg
- 500mg

ف احنا اما بناخد قرص تلات مرات ف اليوم اللي هوه ال250mg او double 500mg تلات مرات ف اليوم برضو بس المدة تختلف بقى على حسب الindication اللي انا بدي الدواء عشانو، يعني اذا كانت E.histolytica مثلاً intestinal amebiasis وعامله dysentery المريض هياخد 500mg/8hr لمدة 10days ده علاج الE.histolytica.



✅tricomonas vaginalis infections:

دي organism برضو، flagelated organism برضو بيعمل sexual transmitted diseases عند الستات، الست برضو تقدر تعالجو بالmetronidazole سواءً oral او برضو local application زي الbacterial vaginosis كده..

بس الT.vaginalis مش شرط تديه 10 ايام، ممكن يكفي من 5-7 ايام، وبرضو الزوج المفروض ياخد يعني برضو الزوج ممكن يحتاج لأن دي sexually transmitted والtrichomonas تبقى عاملة infection ف الاتنين، ف الست هتاخد علاج والزوج برضو هياخد.

✅Giardia lambilia infections:

الgiardia lambilia اذا جات للأطفال، يعني طفل بيشتكي من abdominal colic بإستمرار ودايماً بيرجع، وانته عملتلوا تحليل وجالك دكتور الlaboratory كده ف الstool analysis وقالك انه عندو Giardia lambilia خلاص يبقى ياخد
metronidazole orally اللي هوه ممكن يبقى دواء شرب كده معلقة صغيره تلات مرات بس المرة دي يكفي جداً من 3-5 ايام.

🟨adverse effects:

1️⃣***common*** ad.effects with metronidazole:

▫️ GIT upset:

المريض اللي بيتعالج بالmetronidazole ممكن يجيلك يشتكي من Nausea & vomiting وده شائع جداً، او metalic taste يعني طعم معدني كده كأنو حاطط عملة معدنيه ف بقو حتى يجي

يقولك يدكتور الدواء اللي بتيدهولي ده بيعمل طعم غريب ف بقي واصحى الصبح مش عارف اشرب الشاي ده اسمو metalic taste و very common ومتخافش منه.

👉Nausea
👉vomiting
👉metalic taste

- neurological toxicity:

الmetronidazole small molecule وبيعدي الBBB وممكن يعملنا اي مشكلة ف الbrain تبدأ من اول كلمة headache يعني صداع، confusion يبقى مش مركز، حضرتك خدت قرص الmetronidazole ونزلت الامتحان ممكن تلاقي الدنيا بتلف بيك كده ومنتاش مركز، بتلف بيك بنسميها ***vertigo***، ممكن كمان توصل لكلمة seizures (نوبات صرعية)..

بس نوبة الصرع دي مش هتيجي ليه ولا ليك دي هتيجي للpatient اللي already عندو epilepsy، يعني الmetronidazole يا شباب ممكن يعمل اي حاجة ف ال brain including seizures، بس الseizures دي مش هتيجي الا لو كان الpatient هوه already عندو صرع، في بعض الاطفال اتشخص الepilepsy عندهم بعد ما اخدوا الmetronidazole..

في طفل مثلاً كان عندو epilepsy بس مش متشخص والأم

متعرفش ان ابنها عندو نوع من انواع الصرع، لظرف ما او لسبب ما اشتكى من اي الم في الabdomen، راح الدكتور وكتبلو metronidazole، لما خدو جتلو نوبة الصرع وقدرنا نعرف ان الطفل ده هوه في الاصل عندو epilepsy بس مكناش واخدين بالنا، يبقى من هنا اقولك خد بالك انه الmetronidazole ما يتكتبش لأي مريض عندو epilepsy لأنه نوبة الصرع ممكن تجيلو.

👉headache
👉confusion
👉vertigo
👉induced epilepsy episodes

2️⃣ ***rare*** ad.effects with metronidazole:

هيه حاجات ف منتهى الخطورة بس لحسن الحظ انها نادرة جداً..

▫️ Steven Johnson syndrome:

اعتقد على طول الفيديو اللي فات بتاع الsulfonamide انا كلمتك بالتفصيل عن Steven Johnson syndrome اللي هيه معناها severe skin reactions حساسية قاتله، كأن العيان اتكبا عليه ميه مغليه تلاقي جسمو كله severe plastering والدنيا مبهدلاه و mucus membrane وينزف، ممكن تحصل Steven Johnson لكنها extremely rare.

بس في reports بتقول ان الsteven Johnson دي بتحصل اكتر لو العيان خد metronidazole وخد معاه دواء تاني اسمو mebendazole، الmebendazole ده يا شباب دواء انته لسا مسمعتش عنه، ده antiparasitic drug احنا بنكتبوا للديدان بتاعة البطن، الmebendazole..

ده لو اتاخد ف روشته وحده مع الmetronidazole ممكن يدخل العيان ف Steven Johnson syndrome، ف كل الreports اللي بتتحدث عن انه الmetronidazole عمل steven Johnson كانت صادفت انه انكتب معاه الmebendazole، ف تاخد بالك من الcombination ده وانته بتشتغل عشان ما تعرضش العيان لمشكله.

- BM suppression:

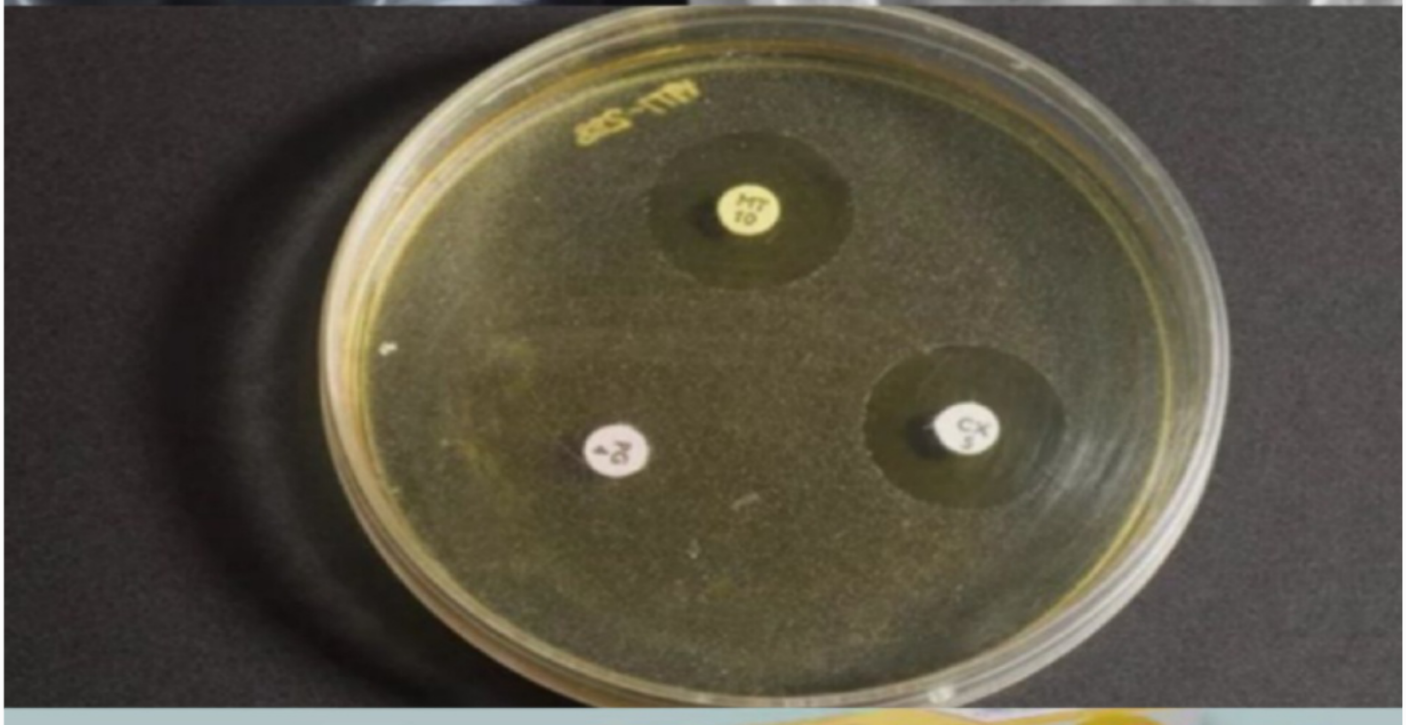
ممكن الmetronidazole يعمل نوع من انواع الanemia، تلاقيه مثلاً عمل thrombocytopenia لكن لحسن الحظ it is rare.

نهاية المحاضرة ألثانية عشر✅🤝..

antimicrobial drugs

management of UTI

د. عبدالمتعال فوده
تفريغ: ميمونة عبدالحميد سعيد



Antimicrobial drugs🦠
Lecture: 13
Management of UTI❤️💊

بسم الله الرحمن الرحيم، ان شاءالله يا شباب هنطبق كل المعلومات اللي خدناها ف ألantibiotic على الحالة بتاعة النهارده اللي اسمها ***urinary tract infection (UTI)*** يعني هنشوفك بقى المعلومات اللي انته درستها معانا من اول الpenicillin، هل فعلاً انته استوعبتها كويس لأن الحالة دي (UTI) هتشوفها كل يوم لما تتخرج..

يعني كتير جداً من المرضى اللي هيجولك خصوصاً اللي ف الوحدات الريفية بيعانوا من الUTI سواء كنت GB او حتى specialist هتشوفها كتير وهتتعامل معاها كتير، ف عايزين نتأكد ان انته هتتعامل معاها صح، ف هناخد الحالة كده من الجانب الapplied نتكلم على جميع الجوانب اللي تهمنا من اول كلمة definition وصولاً الى الtreatment..

يعني ناخد الحالة من اولها لآخرها نفصلها وحده وحده كده، طيب.. ***UTI*** one of the most common clinical cases انته هتشوفها طول النهار، by definition معناها ايه⁉️ معناها..

🟢*Definition of UTI:*

presence of ***<u>more than 10 pus cells</u>*** in high power field.

يعني ايه high power field (HPF)⁉️

حضرتك لو قدامك Microscope وبتشوف تحتو one drop of the urine هتشوف اكتر من عشر خلايا صديد اللي هيه ال pus cells، عشان تحكم وتحلف ان في UTI لازم تجيب العدسة الكبيرة اللي هيه high powerful تضبط ال microscope على ال high power وتبص كده، ال field اللي شايفو تحت عينك ال field المنور ده تعد من خلاله ال pus cells قدامك (لاحظ ألصورة أسفل ألبوست)..

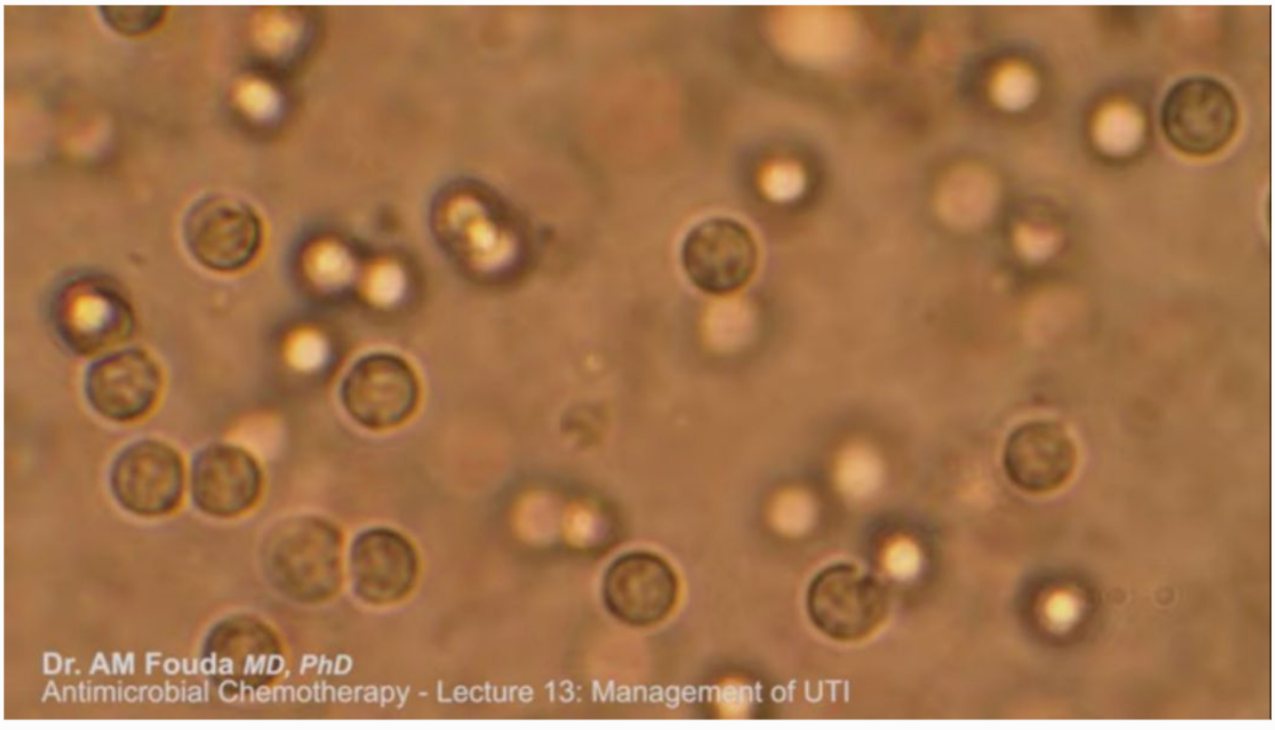
اذا لقيتهم اكتر من عشرة يبقى تحلف ان هذا المريض اللي العينه دي بتاعتو مصاب ب some sort of infection او عندو UTI، الطبيعي ان احنا كلنا عندنا pus cells ده شيء طبيعي، بس ال pus cells نسبتها عندنا لا تتجاوز 5، يعني تلاقي دايماً دكتور التحاليل يكتبلنا كده في ال report، اما يجيلك report من دكتور عامل تحليل لل urine analysis لعيان..

تلاقيه كاتب ال pus cells من 3-5 ده ال normal level

(لاحظ الreport اسفل البوست) اكتر من 5 بقى نبتدي نعد، يعني مثلا جالك في الreport العيان ده عندو الpus cells من 7-8 لا هوه طبيعي ولا هوه حصلوا UTI، ده مش عايز علاج ده اقولوا اشرب سوايل كتير وممكن نعيد التحليل كل فترة كده نشوف هوه فعلاً ثابت على كده وله هيصاب بinfection..

المهم ان حضرتك مش هتحلف ان هذا المريض عندو UTI الا لما تشوف في الHPF اكتر من five pus cell هذا من حيث الdefinition.

Component	Result	Reference range
Dipstick urinalysis		
Color	Dark yellow	—
Clarity	Turbid	—
pH	7.0	—
Specific gravity	1.010	—
Glucose	Negative	Negative
Blood	Negative	Negative
Ketones	Negative	Negative
Protein	Negative	Negative
Urobilinogen	Negative	Negative
Bilirubin	Negative	Negative
Leukocyte esterase	Positive	Negative
Nitrite	Positive	Negative
Urine microscopy		
Pus cells	20 per high-power field	0 to 5 per high-power field
Red blood cells	2 per high-power field	0 to 5 per high-power field
Squamous epithelial cells	None	None
Bacteria	Many	—



⛔sterile pyuria:

لكن هلفت نظرك ان في حالات تانية تاخد بالك منها برضو في ال definition، اللي هيه اسمها ***sterile pyuria*** على فكرة كلمة pyuria معناها presence of pus cells in urine معناها وجود صديد ف البول..

اما sterile pyuria معناها pus cells without infected organism يعني تعمل تحليل تلاقي فعلاً في pus cells كتيرة جداً في ال field اللي قدامك انما تكشف على العيان بتاعك متلاقيش عندو infection دي يسموها sterile pyuria.

🔶 causes of ***sterile pyuria:***

ايه اسبابها بقى⁉️
ممكن تكون اسبابها:

✅bladder tumor:

حاجة بعيدة خالص عن الinfection.

✅NSAIDS:

ممكن بتبقى نتيجة NSAIDS ممكن بياخد ادوية مسكنات كتير، ف ممكن تعمل الحكاية دي.

✅Renal TB:

الTuberculosis برضو بيعمل pus cells لكن عمر الorganism ما هتشوفوا، يعني الinfection هتبقى hidden بالنسبالك وتحتاج special investigation عشان تكتشف انها TB.

عموماً دي بعض الأسباب اللي ممكن تشوف فيها pus cells والعيان معندوش infection، سموها sterile pyuria.

⛔***bacteriuria***:

Presence of bacteria ***without*** infection.

المرة دي بقى البكتيريا موجودة كتير ف الurine لكن العيان معندوش infection، بيسموها asymptomatic infection يعني البكتيريا نفسها موجودة لكن العيان معندوش اي signs & symptoms للinfection، ودي حالة common..

ممكن تلاقي ناس كتير جداً عندهم الحكاية دي، بمجرد انك تاخد عينة وتعملها culture فتلاقي البكتيريا colones طالعه معانا انما تيجي تسأل عنها معندكش اي infection خالص، ف دي معناها presence of bacteria without infection.

✳️predisposing factors of UTI:

ايه هيه العوامل اللي بتخلي عيان يجيلو infection⁉️

طبعاً في عوامل طبيعية كده عند ناس يعني همه بالطبيعة كده عرضة للUTI..

⛔natural factors:

✅females and children:

ال females اكتر عرضة لل UTI من ال males معروفة المسألة دي، وانته ف اولى طب هيقولولك انه ال females ال urethra عندهم short، طيب ليه⁉️

لأنه معظم ال UTI بتبقى ascending infection البكتيريا تجي من برا تدخل الجسم عن طريق ال urethra ف بما انه ال female عندهم short urethra ف ال infection عندهم اسهل.

طيب ال children⁉️

برضو ال infection عندهم اسهل (مسألة ال hygene والعادات الصحية).

اذن ال females & children عرضة اكتر لل UTI بالطبيعة كده خلقتهم كده.

✅Diabetes mellitus:

من اشهر ال predisposing factor لل UTI المريض اللي

عندو DM، مريض الdiabetic دايماً بيشتكي من recurrent UTI ليه⁉️

لأن عنده من ناحية الimmune system مضروب يعني عندو immune defect ومن ناحية تانية الglucose اللي بينزل في الurine ده عامل good media للبكتيريا انها تنمو وتعيش عليه، ف دايماً توقع انه مريض الdiabetes بإستمرار هيشتكي من UTI.

✅stones:

وجود الstones او اي abnormalities pathology في الurinary tract، يعني عيان عندو حصوة مثلاً وسايبها ما بيعالجهاش، تتوقع ايه⁉️

نتوقع انه كل شويه هيجيلوا recurrent infection او عيان عندو ureteric stricture ضيق في الحالب او عيان عندو uretrovesical abnormalities اللي هوه الصمام اللي ما بين الureter والurinary bladder الصمام ده فيه ارتجاع او فيه مشكلة توقع برضو انه يجيه recurrent UTI.

كل دي عوامل بتسرع الفرصة للUTI...

✳️causative organism of UTI:

1️⃣escherichia coli (E.coli):

في 80% من الحالات يا شباب الcausative organism اللي عندنا هيه الE.coli (اكتر واشهر organism بيعمل UTI) وانته عارف ان الE.coli دي gram negative bacilli، فتلاقي دايماً لما نعمل culture تلاقي دكتور التحاليل كده باعت لنا report يقولنا انا شايف gram negative bacilli بتبقى غالباً ***E.coli***.

2️⃣staphylococcus saprophyticus:

في 10% من الحالات بتحصل بالبكتيريا اللي اسمها ***staphylococcus saprophyticus*** (دي بكتيريا عايشه على الجلد عندنا كلنا) احياناً تعمل ascending infection تدخل بقى بالurethra خصوصاً لو العيان عندو immune problems او ماشي على cortisone او كده وتعملنا infection في 10% من الحالات وبالمناسبة دي gram positive.

3️⃣others (gram negative bacilli):

ال10% المتبقية بقى وزعها على الgram negative bacilli

الأخرى زي...

- klebseila
- pseudomonus
- proteus

كل دي gram negative bacilli ممكن تعملك UTI لكن it is not common.

✳️Clinical picture (signs & symptoms):

الصورة الإكلينيكية بقى بتاعة العيان اللي عندو UTI، هيجيلنا العيادة.. ايه الاعراض اللي عندو عشان احنا نشك انه عندو UTI وهنتصرف معاه ازاي⁉️

مش ممكن نتكلم عن الUTI والClinical picture الا لما ترسم الkidney وترسم التشريح بتاعة الkidney لحد الurethra، فتلاقي مثلاً أهي الkidney وآدا ال urinary bladder (لاحظ الرسم اسفل البوست) وآدا الurethra، بصوا بقى يا شباب عشان نتكلم على الclinical picture لازم تخط خط كده وتتكلم على..

1️⃣Upper UTI:

اذا كانت الinfection في الkidney والurether دي هنسميها upper UTI، الupper UTI معناها ان الinfection في حوض الكلى، حوض الكلى اللي هوه الrenal pelvis يبقى الinfection دايماً هنا (لاحظ التأشيرات في الصورة اسفل البوست) البكتيريا عامله الinfection هنا..

ممكن يكون الinfection في الrenal pelvis بس وممكن ياخد معاه كمان الrenal tissue (الtissue بتاع الkidney نفسو تكون فيه مشكلة) او في الurether كده يبقى اسمها upper UTI، اذا جالك العيان بupper UTI حضرتك وانته بتكشف عليه هيبقى عندو دائماً حاجة اسمها loin pain يعني الألم جاي عندو from loin to the growing..

يعني الألم عندو ممتد كده، لو هوه male الألم عنده هيتحسس كده في الtestes، ولو حضرتك بتكشف عليه وتحط ايدك كده على ظهرو ف مكان الكلى من ورا هتلاقيه اول ما تحط ايدك عند مكان الrenal angle كده بيحس على طول بtenderness ووجع يجيلو، ده معناه انه المشكلة في الkidney فوق..

يبقى ده معنى كلمة loin pain ودايماً يبقى عندو fever ومن تبقى عندو كلمة chilles اللي هيه رعشه يعني سخونيه مع رعشه، التلات كلمات دول loin pain مع fever مع chilles انته كده بتشك غالباً ان الراجل ده عندو UTI هيه ***upper UTI***.

💭الخلاصة:

Signs and symptoms for ***Upper UTI***:

👉loin pain
👉fever
👉chilles

✅ اذا ثبت انه الinfection عندنا في الrenal pelvis في الkidney يعني فوق في الUpper دي معناها كده انه هذا العيان محتاج علاج لمدة طويلة قد تمتد لشهر
(الantibiotics اللي هنستخدمها ف علاج الحالة دي يجب ان تكون antibiotics قويه اقوى مما لو كانت الحالة lower UTI).

✅ممكن اتوقع انه الحالة دي (upper UTI) تكون ***recurrent*** يعني جاتو قبل كده او لسا هتجيلو مرة واتنين وتلاته لأن الupper UTI يا شباب غالباً بيكون وراها سبب، ممكن يكون في stones، ممكن يكون في اي حاجة في الurether، ف الUpper UTI دي ناخد بالنا انها ممكن تكون recurrent..

فنسأل العيان:

جاتلك قبل كده الحالة اللي انته بتشتكي منها دي الوجع اللي ف جنبك ده⁉️

غالباً هيقولك آه جاني اكتر من مرة خصوصاً لو هوه diabetic patient او immunosuppressant يعني اقصد ماشي على immunosuppressant drugs يعني.

2️⃣Lower UTI:

اذا أكانت الinfection في الlower segment من اول الbladder والurethra الشكوه هتبقى كلمتين مختلفتين خالص غير دول (loin pain, fever, achilles) لأن دي بتبقى حالة simple ما بيبقاش فيها fever ولا حاجة، هشتكي بس من كلمتين تانيين بقى..

بما ان الurethra فيها التهاب ف هشتكي من كلمة dysurea (pain during micturation)، بيجي العيان يقولك يدكتور انا عندي حرقان اثناء التبول، لما بدخل التواليت بحس بحرقان في البول، الburning sensation ده احنا بنسميه dysurea، الsymptom التانية كلمة frequency يقولك يدكتور انا بدخل الحمام كتير جداً ومبلاقيش urine...

بحس ان انا هموت عايز ادخل الحمام ولما ادخل مفيش urine

نازل يعني، هوه اللي عندو frequency مش لأنه عندو urine، يعني هوه ليه عايز يدخل الحمام كل شويه⁉️ لأنه لما بيحصل inflammation في الurinary bladder بيحصلها spasm والspasm ده بيعطي للعيان شعور انه عايز يدخل الحمام انما هوه مفيش urine..

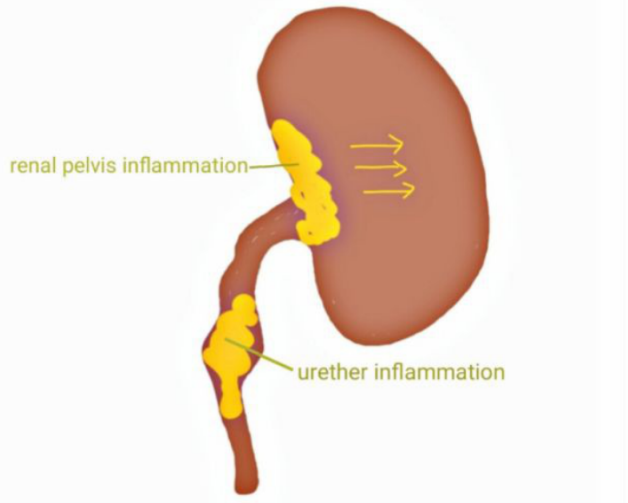
فالكلمتين دول (dysurea, frequency) تشاورلك على طول انه الinfection في الlower segment اما في ال urinary bladder واما في الurethra.

💭الخلاصة:

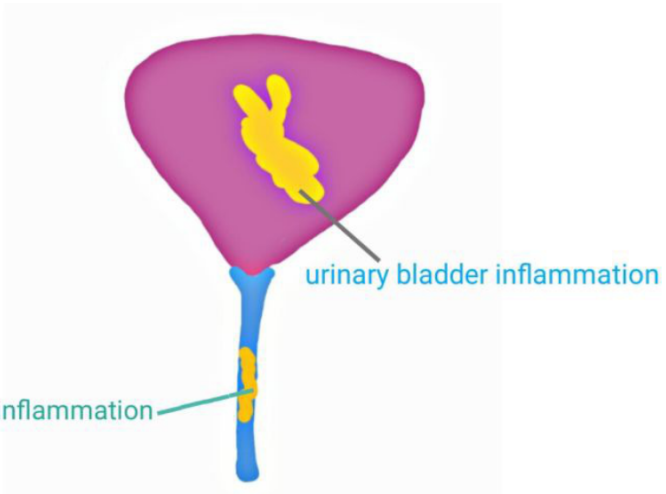
Signs and symptoms of ***lower UTI***:

👉dysurea
👉frequency

✅ الlower UTI احنا بنسميها simple UTI، يعني تلاقي دكتور المسالك يقولوا ي عم مفيش مشكلة دول شوية dysurea هديلك اي دواء فوار كده يضيعها ومش محتاجه علاج لمدة طويلة ولا هيه بتقلقنا ولا هيه recurrent هيه بتجي مرة خلاص كده وتعدي، لأن الinflammation هنا ما بيبقاش شايل وراه مشكلة (مفيش stones مثلاً زي ما بتشككنا كما لو كانت في الUpper UTI).



renal pelvis inflamm. + urether inflamm. = upper UTI



urinary bladder inflamm. + urethral inflamm. = lower UTI

🟢***Routine*** laboratory investigation:

طبعاً احنا مش هنعتمد على كلام العيان، ايوه انته كشفت على العيان وسمعت منه او شفت ان عندو upper UTI بإيدك آه بس احنا محتاجين conformations (يعني نبعت عينة urine للمعمل تتحلل) ف احنا هنعمل حاجة اسمها laboratory investigation، ال laboratory investigation هكلمك عنها كلمتين صغيرين لأنه تهمنا

الحكاية دي وبتبين براعة الدكتور هوه مذاكر وله لأ😁..

اولاً الlaboratory investigation الروتين اللي هنعملوا ف كل حالات الUTI اذا شكينا انها UTI يعني هنبعت للمعمل ونعمل ***urine analysis*** المعروف واللي بيتعمل ف كل الدنيا، هيجيلك report كده مكتوب فيه تحليل الurine كل الparameters بتاعة الurine من ضمنها الpus cells والRBCs بص على دول كويس اوي..

هتلاقي مثلاً الpus cells يقولك اكتر من 100 هنا احلف بقى انها UTI لأن الdefinition بيقول اكتر من 10 في الHPF يبقى UTI، بص كمان على الRBC لأن احنا كلنا بيبقى عندنا normal level للRBCs برضو حاجات بسيطة كده مثلاً RBC 5-3 عادي متقلقش، انما لو لقينا الRBC دي نسبتها عالية يعني حتى دكتور التحاليل بيكتبها بالأحمر..

النسبة دي عالية للRBC معناها انه في جرح مثلاً في stones لأ الحكاية مش pus cells وخلاص ده في حاجة mechanical في stones او في stricture او ممكن لا قدر الله تبقى الحكاية اصلاً مهياش infection تبقى tumor في الkidney او tumor في الbladder وكده واحد الmanifestation بتاعتو انه جالو UTI..

ف هوه رايح متخيل انه قصتو كلها UTI انما لما نشوف بقى

ال RBCs دي لأ هنا هنطلب investigations تانية بقى يعني مش هنكتفي بتحليل البول، انما لو ال RBCs نسبتها 3-5 خلاص انا هكتفي بال urine analysis وأبتدي بالعلاج، لو انا بقى عندي حاجات تانية قلقان منها ابتدي اطلب من العيان investigations تانية غير ال investigation الروتيني ده (urine analysis).

Component	Result	Reference range
Dipstick urinalysis		
Color	Dark yellow	—
Clarity	Turbid	—
pH	7.0	—
Specific gravity	1.010	—
Glucose	Negative	Negative
Blood	Negative	Negative
Ketones	Negative	Negative
Protein	Negative	Negative
Urobilinogen	Negative	Negative
Bilirubin	Negative	Negative
Leukocyte esterase	Positive	Negative
Nitrite	Positive	Negative
Urine microscopy		
Pus cells	20 per high-power field	0 to 5 per high-power field
Red blood cells	2 per high-power field	0 to 5 per high-power field
Squamous epithelial cells	None	None
Bacteria	Many	—

🟢***special*** laboratory investigation:

دي هطلبها ف حالات خاصة بقى وهكلمك عنها حالاً، ممكن اطلب مع الurine analysis:

1️⃣X-ray OR abdominal ultrasound

بس ده في بعض الناس مش كل الناس، ممكن اقولوا معلش ارجع تاني واعملي X-ray او abdominal ultrasound، ليه⁉️

لأنه زي ما قولتلك لو حضرتك شايف انه الRBC اللي هنا عددها كتير طيب ما هوه ده زي ما قولتلك ممكن يكون stones وانته عمرك ما هتعالج UTI والstones موجودة، هتفضل تعمل recurrence كل شويه، وعيب اوي ان العيان يبقى عندو urinary stones وانته تفضل تديلو دواء كده، لأ ده انته لازم تكون عارف المشكلة عشان تبعتو لجراح مسالك بولية يتعامل معاه..

ف اللي هيشكك بوجود stones هيه الRBCs دي تبقى عالية زيادة، هتبعتوا تقولوا اعملي X-ray او abdominal ultrasound لأنه احياناً الX-ray ما بتبينش الstones بتكون مثلاً urea stones او uric acid stones الأشعة ما بتبينهاش اللي يبينها الultrasound.

2️⃣serum creatinine:

ممكن اطلب من العيان يعملنا serum creatinine اللي هوه تحليل وظايف الكلى، ناخد عينة دم والمعمل يقولي اخبار الcreatinine ايه، لأن الcreatinine له normal level مثلاً، الnormal level بتاعو عند كل الناس 1.2-0.1 /mg dL (ده نسبة الcreatinine ف دمنا) الcreatinine لما يعلا عن 1.2 معناه انه وظيفة الكلى متأثرة، في مشكلة في الكلى نفسها الحكاية مش حكاية infection..

ده ممكن يكون العيان ده هيدخل مني ف renal failure، ويكفي جداً يا شباب يكفي اني انا اقولك لما عملوا احصائيات في العالم كده على اسباب الrenal failure عند الناس... احنا زمان كنا بنقول الميه، تلوث الميه بيعمل والكلام ده طلع مش صحيح، اكتر سبب بيعمل chronic renal failure (CRF)

عند الناس اللي هيه ال ***recurrent UTI***..

الUTI reccurent دي اللي بتيجي والعيان ما يعالجهاش، مع الوقت الكلى بتتعب ولما بتتعب الcreatinine هيعلا، ف اذن لو المريض اللي جايلي ده انا شاكك انه الكلى بتاعو فيها مشكلة ف وظيفتها كأن يكون مثلاً old age او يكون هوه عيان diabetic او يديني history ان الحالة دي بقالها تجيلو سنين وهوه سايبها..

هقولوا ف الحالة دي لا مش هكتفي بالurine analysis هقولوا من فضلك اعملي serum creatinine عشان اشوف الكلى بتاعتك اخبارها ايه، نمرة واحد عشان اتطمن عالكلى، نمرة اتنين عشان لما اجي اكتب علاج اتجنب ان انا اعطيلك مضاد حيوي يكون هوه nephrotoxic، طالما الكلى عندك تعبانة اعمل حسابي بقى ف الروشته بتاعتي.

3️⃣culture:

للأسف يا شباب احنا بنزعل منكو جداً لما تتخرجوا وتقعدوا ف وحدات ريفية ونلاقيكو عمال على بطال عمالين تطلبوا culture للناس، كل اللي داخلك انته شخصت عندو UTI تقوم تقولوا اعملي مزرعة بول (Culture) لأ مش كل الناس هنطلب منهم يعملوا مزرعة، احنا هنطلبها لو الحالة recurrent..

يعني في عيان بيقولك يدكتور انا الحالة دي بتجيني وكل ما اعالجها تجيلي، اقولوا لأ معلش بقى اعملي مزرعة عشان انا اشوف الorganism اللي هوه resistant ده، او اذا العيان بيقولك يدكتور انا خدت ادوية كتير جداً، رحت على دكاترة المسالك كلهم وكل دكتور بيكتبلي شكل ودايماً الحالة تجيلي، اقولوا لأ معلش اعملي culture عشان اشوف انا الorganism ده ايه اخباروا..

وانا لازم الدكتور يجيبلي نتيجة كده ويختارلي antibiotic عشان انا اعالجك صح، يبقى اذن الculture مش هنلجأ ليها الا اذا كانت الحالة recurrent او كان عندو drug resistance يعني العيان خد الدواء مرة واتنين وتلاته والدواء مجابش نتيجة، هنا بتلاقي الممتحن لو بيناقشك ف الoral exam او oral manifestation كده هيقولك طيب انته بعثت العيان يعمل culture، جاتلك نتيجة الculture..

هتلاقي الدكتور كده مجرب antibiotics ويجيباك النتيجة يقولك والله انا جربت عشرة antibiotics افضلهم فلان ثم فلان يعني جايبلك نسب كده، يعني افضل antibiotic ألA antibiotic ثم الantibiotic B وهكذا (مجرب عشرة مثلاً) ف تلاقي الexaminer يقولك ايه..

Does the invitro test necessarily reflect the invivo response of the drug⁉️

يعني بالعربي هل النتيجة دي اللي جايبهالي دكتور التحليل ده هل بالضرورة الدواء اللي جاب نتيجة ف المزرعة ده هل بالضرورة انه النجاح بتاعو ينعكس على العيان⁉️

يعني لو انا اديت الدواء ده للعيان invivo يعني بلع قرص هل هيجيب نفس النتيجة دي⁉️

الإجابة No يعني مش شرط دكتور التحليل جايبلي نتيجة، مش بالضرورة ان النتيجة دي تنعكس على العيان، او بمعنى آخر مش حكم عليه ان انا اخد الأدوية دي اللي دكتور التحاليل ادنياها مش شرط اخدها عمياني كده واديها للعيان يبقى انا دكتور مش فاهم، يبقى انا راجل المفروض اسيب وظيفتي واروح اشتغل اي شغلانه تانيه، ليه بقى⁉️

لأنه...

✅ دكتور الباثولوجي اللي حضرتك بعتتلو العينة يعملها culture، هوه الurine sample اللي راحتلو انما هوه مشافش العينة، معناه ايه⁉️

معناه ان هوه ممكن يكون جرب ادوية على الculture وهيه لا تصلح ان العيان ياخدها كأن يكون العيان عندو Contraindication للدواء، اديلك مثال واقعي... الدكتور

باعثلي ويقولي والله انا عملت culture للعينة اللي انته بعثتهالي ولقيت افضل دواء جايب نتيجة عندي وهايل وعامل suppression للبكتيريا...

دواء مثلاً اسمو ***Levofloxacin*** (من العيلة بتاعة الfluroquinolones) هايل... بس هوه دكتور ال clinical pathology مش عارف ان المريض بتاعي child طفل عندو 8 سنين فما ينفعش (مش احنا قولنا انه بيعمل مشكلة ف الcartilage وممنوع اديه للأطفال) يبقى ممكن تكون النتيجة دي اللي هوه باعثهالي مينفعش ان انا اطبقها على العيان بتاعي.

✅ دكتور الmicrobiology اللي هوه عمل المزرعة دي او الculture جرب ادوية invitro يعني جاب الدواء كده من القزازه بتاعتو من الvials حطها على المزرعة، طيب ما جايز الدواء اللي بعتهولي ده لما العيان بياخدوا ما بينزلش ف الurine بsufficient concentration، افرض انه باعتلي يقولي انا جربت دواء هنا هايل جداً (الAzithromycin مثلاً)..

الAzithromycin بيديني نتيجة هايله، اقولوا اه والله بس ما ينفعش معايه الAzithromycin، ليه⁉️ لأن الAzithromycin من عيلة الMacrolides اللي هيه كانت اصلاً نزولها ف الurine بكميات قليلة جداً وكان شغلها اكتر

على الgram positive مش على الgram negative وانا قولتلك معظم الحالات اللي بتعملها هيه الE.coli اللي هيه gram negative..

اذن النتيجة دي اللي باعتهالي متمشيش معايه يدكتور واللهِ، او قد يكون الدواء اللي باعتهولك ده ويقولك جايب نتيجة هايله جداً قد يكون بينزل ف الurine بس بينزل ف صورة metabolite والmetabolite inactive يعني ما بتشتغلش خالص، اذاً كل دي اسباب تخليني اخد النتيجة بتاعة الclinical pathology كنتيجة استرشادية استرشد بها..

يعني اخد الreport اللي باعتهولي كده وابص فيه كويس واشوف الأدوية اللي هوه مجربها ماشيه مع الpharmacology اللي انا درستها وله مش ماشيه.

طيب افرض ان انا مش متاح ليه اعمل culture، افرض انك ف وحده ريفيه بعيدة جداً مش متاح لك انك تعمل مزرعة، هل ممكن تعمل simple test كده ممكن يبينلك الorganism⁉️

أحياناً ممكن..

✅ لما تلاقي الurine sample دي الpH بتاعها ***highly alkaline***، يعني هوه المفروض معظم البكتيريا اللي بتعمل UTI بتسبب alkaline urine انما احياناً بنلاقي ان الalkaline دي زايده اوي يعني ملحوظة جداً، اما تلاقي الalkaline دي زايده اوي تحط الشريط بتاع الurine test تلاقي الalkaline highly..

ده ممكن يشير الى ان الorganism هوه proteus لأن الproteus دي بتقسم الurea وتعمل liberating للأمونيا ف الurine، ف الurine بتبقى فيه كمية كبيرة من الأمونيا هيه اللي بتعملنا highly alkaline medium، على أي حال انا ما بلجأش ل ده ولا بعتمد عليه اوي.

🟢management of ***upper UTI***:

1️⃣specific treatment (antibiotic):

الspecific treatment يعني انا هختار مضاد حيوي مناسب

للعيان بناء على المعلومات اللي انا درستها في العشر فيديوهات اللي فاتت، والله لو كانت الحالة upper UTI يبقى حضرتك هتستخدملي مضاد حيوي بالشروط الآتية:

✅ انه يكون ألantibiotic اللي انته بتستخدموا ده يكون ***bactericidal*** اوعى تهزر وتديني bacteriostatic drug لأن الكلى طالما فيها infection و inflammation متهزرش بأي حاجة bacteriostatic لأ استخدم حاجة من كل الحاجات اللي قلنا انها bactericidal.

✅ الantibiotics اللي انته هتختاروا لازم يكون له good tissue penetration يعني بيكون يوصل الtissue كويس..

- ممكن تبقى الinfection ف الpelvis بس بيسموها pyelitis.

- ممكن تبقى الinfection واخده الtissue نفسو فيبقى اسمها pyelonephritis، الpyelonephritis يعني الكلى كمان فيها مشكلة، يبقى انته عايز دواء مش بس بينزل ف الurine، ده بينزل ف الurine وكمان له good tissue penetration قادر على انه يدخل جوا نسيج الكلى نفسو.

✅ انته عايزو طبيعي ينزل ف الurine يعني مش معقول مثلاً انته هتستخدم حاجة من عائلة الMacrolides اللي هيه

ما بتنزلش ف الurine اصلاً.

✅ ألantibiotic اللي هتختاروا مدة العلاج بتاعو لازم تكون من 10 الى 14 يوم، وبعد ما المريض ياخد الدواء ده ويخف هيمشي على chemoprophylaxis يعني هياخد دواء بسيط كده يمشي عليه مدة شهر كامل لأنه انا قولتلك ان ال upper UTI بتبقى غالباً recurrent يعني العيان يخف ويرجع تاني كل شويه، ف احنا بعد ما نديلو دواء ونتأكد انه كل حاجة كويسه نمشيه شهر بقى على dose بسيطة كده علشان نتأكد انه ما جالوش recurrent.

طيب مين الدواء اللي تنطبق عليه كل الشروط دي⁉️

انا هراجع معاك..

⛔ ايه رأيك ف عيلة الpenicilln⁉️ آه تنفع.. لأنها بتنزل في الurine وكانت bactericidal ومفيش فيها مشكلة، الpenicillin معظمها هينفع معاك.

⛔ الcephalosporin كلها هتنفع معاك وخصوصاً ال 3rd & 4th generation لأن دول كانوا بيجيبوا اكتر ال gram negative.

⛔ طيب دواء زي الvancomycin I⁉️ لا والله ما ينفعش

معانا، الvancomycin مكانش بيجيب الا ال gram positive ومعظم شغلوا على الstaph اللي هيه الMRSA وهنا مفيش MRSA خالص.

⛔ طيب tetracycline⁉️ لا والله مش هتمشيش معايه لأن الtetracycline bacteriostatic ولما تنزل ف الurine بتنزل ف صورة metabolite ف ما تمشيش معايا والله.

⛔ طيب chloramphenicol⁉️ لا والله ما بيمشيش معايا لأنه بينزل ف صورة metabolite مش active drug.

⛔ طيب Macrolides⁉️ الMacrolides كويسه لكنها ما بتعالجش UTI لأنها ما بتنزلش اصلاً بكميات كبيرة ف الurine.

يبقى اللي يمشي معايه..

👉penicillin
👉Cephalosporins
👉aminoglycosides
👉fluroquinolones (especially 2nd generation)

يبقى دول ينفعوا ف علاج الupper UTI وما عداهم مش هينفع.

يبقى انته هتسألني اخبار الCo-trimoxazole⁉️

الsulfonamide بينزل بhigh concentration ف الurine وبيبقى شغال وكويس اوي على الgram negative لكن الCo-trimoxazole لوحدو ف علاج الupper UTI مش هينفع لأنه هوه ضعيف، انا قولتلك ان الsulfonamide هيه معظمها bacteriostatic ايوه بتنزل ب high concentration ف الurine و unchanged وهايله لكن لن تكفي بمفردها لعلاج upper UTI، الupper UTI عايزه منك دواء محترم زي اللي انا قولتهوملك دول.

🟢management of ***lower UTI:***

الlower UTI يا شباب مش محتاجه مننا كتير، ال lower UTI بيسموها simple حاجه بتبقى بسيطة كده cystitis يعني التهاب ف المثانه او urethritis التهاب في الurethra، مش محتاجه الا مضاد حيوي بسيط، حضرتك اختار مضاد حيوي بسيط ينفع معاك، مش لازم انك تكلف العيان حاجة bactericidal وحاجة غالية وحقن، لأ ممكن حاجة بسيطة كده تعالجها..

والمدة العلاجية بتاعتها مهياش عشرة ايام ممكن 3 ايام بس، وفي بعض الكتب تقول even single dose تكفي بس احنا حضرتك بنقول ارجوك ابعد عن كلمة single dose دي لأنها

بتعمل bacterial resistance وبتعمل مشاكل، اذن اختار حاجة من العائلات البسيطة، اديلك مثال من العائلات البسيطة ممكن تنفعك..

For treatment simple UTI (lower UTI):

👉Co-trimoxazole
👉Amoxicillin
👉Nitrofurantoin

2️⃣effervescent (changed the urinary pH):

هديه اي فوار مع ألعلاج تغير الpH بتاع الurine لأن احنا عايزين نغير الpH عشان الpH ده اللي انا هغيرو يساعد الدواء اللي انا هكتبو، يعني انا هكتب مضاد حيوي والمضاد الحيوي ده احياناً بيحتاج pH معينة عشان يشتغل ف أنا مضطر ادي حاجة تغير الpH.

لو انا سألتك الpH بتاع الurine قد ايه⁉️ الrange بتاعو كام⁉️ roughly كده ممكن تقول 5.8، انما لو طلبت منك range هتقول هوه واللهِ من 6.5-5.2 ده الnormal range بتاع الurine يعني تحس انه towards the acidic side احنا بقى لما نيجي ندي antibiotic احياناً بحتاج اني اغير الpH يعني تحليل البول اللي جايلي يبقى دكتور التحاليل

كاتبلي الpH بتاع الurine..

طيب افرض ان انته كتبت للعيان aminoglycosides حقن يعني مثلاً تقولوا gentamicin، هوه مش احنا درسنالك انه الaminoglycosides عشان تشتغل كويس ف الurine محتاجه alkaline urine مش احنا قولنا الكلام ده واحنا بنشرح aminoglycosides، الpH ده مش هينفعها (6.5-5.2)..

يبقى حضرتك لازم تديني حاجة مع العلاج تخلي الpH تعمل alkalinization of urine عشان الدواء بتاعك يشتغل، بنتفاجئ بقى بروشتات نشوف فيها مصايب سودا، نلاقي حد مثلاً كاتب حقن aminoglycosides وكاتب مثلاً حاجة تعمل acidification of urine، يعني هوه الurine اصلاً acid وكمان كاتب حاجة تعمل more acidification كده انته تعمل antagonism..

كده الدواء بتاعك هينزل ف الurine لكن مش هيشتغل كويس، او لو كتبت مثلاً Co-trimoxazole مش احنا قولنالك ان الCo-trimoxazole ده بيعمل crystaluria ولازم تعملوا كلمة alkalinization of urine عشان ما يعملش كلمة crystaluria دي وقولنالك ان الsulfonamide مش هتشتغل كويس الا في alkaline urine.

اذن اللي اقولوا ده كله انا ابررلك ليه احنا بنضطر احياناً ندي فوار مع العلاج يغير الpH⁉️ لأن الدواء اللي انا بديه مش هيشتغل الا ف pH معينة، احياناً نعمل العكس بقى، يعني احياناً انته ممكن تكتب أدوية للعيان والأدوية دي محتاجة acidic urine، يعني مثلاً لو كتبتلو دواء زي الnitrofurantoin اللي لسا هكلمك عنه.

الNitrofurantoin ده دواء بنكتبو كتير جداً لحالات الUTI بس هوه محتاج acidic urine، مش هيشتغل هوه غير في الacidic urine ف والله بص على الpH اللي عندك اللي بيبعتولهالك ف تحليل البول، الpH مناسب يعني acidic سيبو هوه الNitrofurantoin acidic وهيشتغل فيه.

💭ألخلاصة:

✅ اول سبب يخليك تغير الpH👇🏻

To enhance the activity of antibiotic..

✅ من الأسباب الأخرى ان تغيير الpH هيمنع الcrystaluria اللي بتحصل مع الsulfonamide لأن الsulfonamide لو نزلت ف acidic urine هتترسب وتعمل crystaluria، ف أنا اقدر اعمل crystaluria بأن انا اغير الpH.

✅ تالت سبب ان البكتيريا نفسها اللي عامله UTI في احيان كتيرة لما انته بتغيرلها الوسط اللي هوه الpH هيه نفسها بتموت، يعني من غير antibiotic ومن غير حاجة تغيير الpH في حد ذاته ممكن يعمل suppression لل growth of bacteria.

✅ المريض ده مش قولتلك انه يجي احياناً يشتكي من كلمة dysurea اللي هوه المريض اللي عندو الlower UTI مش جاي يقولك يدكتور انا عندي burning sensation أهي الburning sensation دي تختفي لو عملت alkalinization of urine، اول ما تديلو فوار يعمل alkalinization of urine معادش الburning sensation يجيلو، يبقى اذن تغيير الpH يعمل relieving لل dysurea.

🟢alkalinization of urine:

احنا بنسبة 99% هنحتاج نعمل alkalinization of urine، ف الalkalinization of urine لما احتاج اعملوا اعملوا بحاجة من اتنين:

✅ ادي potassium & Na citrate يعني فوار من اي نوع فوار ف الصيدلية عندك، شوف تركيبو تلاقي فيه Na او K هذا الcitrate هيحصلوا metabolism ويتحول citrate الى bicarbonate وينزل ف الurine فصورة

alkalinization of bicarbonate تعمل bicarbonateوال، bicarbonate في الصيدلية effervescent يبقى بص على اي نوع urine، وبص على التركيبه بتاعتو.

✅ انما لو عايز حاجات IV ادي للعيان sodium bicarbonate اللي هوه NaHCO3 5%، عندك vials كده sodium bicarbonate 5% اديها للعيان IV وان كنا غالباً ما بنحتاجهاش.

🟢acidification of urine:

قلة من الحالات نحتاج نعمل فيها acidification للurine لأنه انا قولتلك ان الurine هوه normally acidic، انما لو هتعملها هتعملها عشان انته حضرتك كاتب دواء الدواء ده ما بيشتغلش الا ف acidic urine.

✅ ندي vitamin C اللي هوه ascorbic acid 2gm او اكتر، الكمية الكبيرة دي من الascorbic acid هتنزل تعمل acidification of urine.

✅ لو عايز حاجة IV ممكن تعلقلوا حاجة اسمها ammonium chloride NH4Cl، الNH4Cl ده زيو زي الNaHCO3، بس برضو اكرر احنا ما نلجأش للacidification كتير وبرضو فيها مخاطر كتير..

✅ لو ناوي تعمل acidification تأكد مليون ف الميه ان المريض بتاعك معندوش renal impairment يعني الكلى عندو سليمة، لأن مريض الفشل الكلوي لو انته عملتلوا acidification of urine ممكن تموتوا لأن هوه اصلاً ده عندو acidosis..

تقيس الpH ف دمه تلاقي دمو اصلاً فيه acidosis، ف ممكن تديلو فوار او ascorbic acid او حاجة بكميات كبيرة عشان تعملوا acidification of urine هتصادف ان الحاجة اللي بتديها تدي تعامل معاملة الsystemic acidosis وهوه اصلاً مش ناقصك هيموت منك من الhyperkalemia والacidosis اللي عندو.

ف اذن لو انته ناوي تعمل acidification قيسلي ال serum creatinine قبل ما تكتب حاجة من دي والا ما تجيش ناحية الacidification of urine خالص.

✅ احياناً تيجي تعمل acidification of urine متعرفش، ليه⁉️

افرض ان البكتيريا اللي عاملة الinfection هيه proteus، والproteus دي زي ما قولتلك من البكتيريا اللي بتقسم الurea وتطلع NH3 ف بتعمل alkaline urine، ف والله لو

قعدت من هنا للسنة الجايه تدي فوارات وحاجات تعمل acidification..

مش هينفع طول ما الproteus عماله تعمل splitting للurea عمرك ما هتعرف تعمل acidification، ولو فضلت تدي الحاجات الacidic دي للعيان بس هيحصلوا acidosis ويموت منك ومش هيتحول الurine لacidic ابداً.

3️⃣urinary antiseptics:

ممكن استخدم حاجة اسمها urinary antiseptics، الurinary antiseptics أدوية بسيطة كده بيسموها بالعربي مطهرات يعني ممكن تعمل sterilization للurinary tract، يعني ادوية بسيطة ممكن تستخدمها للsimple UTI كعلاج مساعد انما هيه مش ضروري يعني.

لما تاخد اي دواء من دي بينزل بhigh concentration في الurine، تبلع القرص على طول يروح ف الurine من هنا سموها urinary antiseptics، وينفع لو كانت الحالة lower UTI يعني يفيدك اوي لو كانت الinfection هنا في الbladder او الurethral، انما لو كانت الحالة upper UTI مش هتفيدك خالص الادوية دي.

⛔Examples of ***urinary antiseptics***:

امثلتهم ايه بقى⁉️

هكلمك على كل دواء كلمتين..

✅Hexamine:

ده فوار يا شباب، هتلاقي بعض الفوارات كده تبص على التركيب بتاعو تلاقيه يحتوي على كلمة Hexamine، الفوار ده بياخدوا مرتين ف اليوم oral، حط الفوار على نص كوباية ميه واشربو.

⛔mechanism of action:

الHexamine ده بينزل ف الurinary bladder، يقوم دايب ف الurine الموجود ف الbladder ويتحول الى formaldehyde، الformaldehyde هيدوب بقى ف الurine ويتحول الى formaline، الformaline دي المادة اللي بيحفظوا فيها الجثث اللي بيحفظوا بيها الtissues.

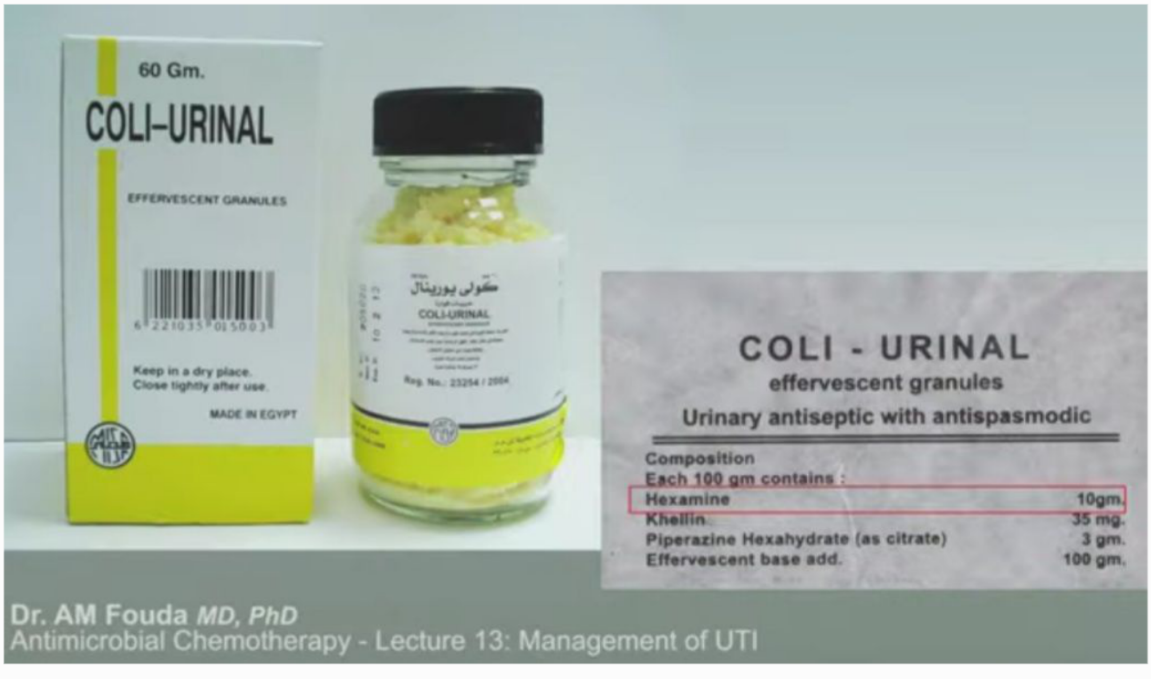
الformaldehyde مادة very toxic مش ممكن اي بكتيريا تعيش ف الbladder ف وجود الformaldehyde، كأنك بتعمل نوع من التعقيم، كأنك بتعقم الurinary tract بالhexamine ده.

بس بنبه على العيان ده ما يشربش مي كتير، ليه⁉️

لأنه كل ما يكون كمية الurine الموجودة قليلة
الformaldehyde ده يكون more concentrated
وهيبقى قاتل اكتر، يبقى له antibacterial effect اقوى مما
لو العيان بيشرب ميه، ف اكتبلوا الفوار واقولوا ما تشربش ميه
كتير، عايزين كمية البول بتبقى قليلة بحيث انه الformaline
ده بيعمل تعقيم للbladder وللurethra.

⛔adverse effects:

عيبو الوحيد انه irritant، طبعاً لأنه الformaline ده مادة
كاويه، ف بتعمل irritation للurinary bladder واحياناً
تعملنا كلمة ***chemical cystitis*** يعني التهاب ف المثانة،
احياناً بتعمل الحكاية دي.



✅Nitrofurantoin:

▫️ ده من عيلة كبيرة خالص ف الكيمياء اسمها furans، الدواء ده لما اكتشفوه تخيلوا انه ممكن يبقى antibiotic يعني يستخدم ف حالات الinfections العامة يعني، لقوا انه لما يدوا الnitrofurantoin oral (مش موجود طبعاً غير oral) بعد ربع ساعة هتلاقي كل الكمية نزلت ف ال urinary bladder، عشان كده قالوا لا يستخدم الا في حالات الcystits او الlower UTI لأن كل الكمية بتنزل على طول ف الurine.

▫️ اكتر شغلتو على الE.coli، طيب هل يأثر على البكتيريا الاخرى⁉️ آه يس بس مش بنفس القدر بتاع الE.coli هوه متخصص على الE.coli.

▫️ مشكلتو انه محتاج acidic urine، فلو ناوي حضرتك تكتب Nitrofurantoin يبقى لازم تعمل acidification of urine، طيب ناوي تعمل acidification of urine خد بالك بقى ما يكون العيان بتاعك عندو renal impairment او renal failure، ليه⁉️

لأنه عمرك ما تعرف تعمل acidification والعيان عندو renal failure هتموت العيان، من هنا بقى كانوا يقولوا الnitrofurantoin ممنوع في الrenal failure.

Nitrofurantoin ❌ renal impairment⚠️⚠️⚠️

⛔mechanism of action:

هوه دواء بيروح للبكتيريا يدمر الDNA بميكانزم غير معروف، يعني هوه شغلتو يدمر الDNA بتاع البكتيريا.

✅fosfomycin:

ده دواء أجدد شويه من الnitrofurantoin ونفس القصة برضو، زي الnitrofurantoin تديه على طول يروح نازل ف الurinary bladder.

⛔mechanism of action:

هوه مرات بيشتغل على الcell wall بتاع البكتيريا، هوه بيعمل disrupture للcell wall بتاع البكتيريا.

⛔spectrum:

بيشتغل على gram +Ve & -Ve يعني broad-spectrum دواء رائع..

طيب هل اقدر استخدموا لعلاج chest infection⁉

لأ مقدرش لأن كل الكمية اللي بتديها بتنزل immediately ف الurine ما بتروحش للtissue، ف هوه يشتغل كويس اوي على البكتيريا اللي عاملالك UTI خصوصاً لو كانت lower UTI زي ما قولتلك، انما برضو نفس الخيبه محتاج acidic urine.

اما اجي اقولك يدكتور الfosfomycin هل تقدر تديه لمريض renal failure⁉

-هتقولي لأ..

هسألك اقولك ليه⁉

-هتغلط الغلطه اللي كلكو بتغلطوها، هتقولي اصل ال fosfomycin nephrotoxic‼️

يسيدي هوه مش nephrotoxic، الfosfomycin ما بيأذيش الكلى بحاجة انما هوه عشان يشتغل محتاج acidic urine، طيب اذا كان المريض بتاعك عندو renal impairment عمرك ما تعرف تعمل acidification of urine لأنك هتموت العيان بتاعك، من هنا اصبح الfosfomycin ممنوع في الrenal failure مش لأنه nephrotoxic انما لكون القصة اللي انا حكيتهالك دي.

Fosfomycin ❌ renal impairment ⚠️⚠️⚠️

نهاية ألمحاضرة 13✅👏🏻..